Иван Ламбев

COMPENDIUM PHARMACOLOGICUM





София • 2018

ВМЕСТО ПРЕДГОВОР

В около 95% от случаите диагностиката, профилактиката и терапията на заболяванията, а също планираната репродукция са свързани с използване на лекарства. Затова за медицинската теория и практика е изключително важно лавинообразно нарастващите *научни факти в областта на фармакологията да бъдат периодично актуализирани, анализирани и систематизирани*. Настоящият компендиум изпълнява тъкмо тази *задача*.

За първи път той беше отпечатан във второто издание на учебника "ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ" (ISBN – 954-420-245-5) под редкацията на Ив. Ламбев, София, Медицина и физкултура, 2010, 341–367). Настоящото издание е всъщност *второ актуализирано и първо електронно*.

Компендиумът представлява **разширен и осъвременен вариант на учебната програма по фармакология за студенти по хуманна и дентална медицина**. В него се *разглеждат в тезисно-класификационна форма общата фармакология и отделните фармакотерапевтични групи* с акцентиране върху определени фармакокинетични, фармакодинамични и токсодинамични особености на основните лекарства, а в някои случаи се дава и тяхното дозиране. Компендиумът е онагледен с подходящи фигури и таблици. Съдържа и основни *модулни тестове*. ***Главната ЦЕЛ на компендиума е да въведе студентите в предмета на изучаваната тема, както и да им служи за бърз преговор.***

Студентите могат САМОСТОЯТЕЛНО да актуализират и доразавиват този компендиум в зависимост от конкретната дисциплина, която изучават. Освен за **студенти по хуманна и дентална медицина** той е полезен и за **студенти по фармация**. ***С уважение се приема всяка критика (дори неконструктивна), защото в крайна сметка критиката е по-полезна от похвалите и нарцицизма.***

Доц. Ив. Ламбев

© COMPENDIUM PHARMACOLOGICUM®
© II актуализирано и I електронно издание
© *Безплатно самиздание*, София (2018) за студенти от медицинските университети
© Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм (2018)
© Техническа редакция: доц. д-р Ив. Ламбев

Всички права са запазени! Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен, механичен или друг начин) и разпространявана под каквато и да е форма без изричното писмено разрешение на автора.

ISBN – 954-420-245-5 (2018)

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ВМЕСТО ПРЕДГОВОР ... 2

Модул I. ВЪВЕДЕНИЕ. ОБЩА РЕЦЕПТУРА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ ... 6

1. РЕЦЕПТА … 6
2. ТВЪРДИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ ... 6
3. ТЕЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ ... 7
4. МЕКИ (ПОЛУТВЪРДИ) ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ ... 7
5. ВЪЗДУХООБРАЗНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ ... 7
6. СЪХРАНЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ПРИ ДОМАШНИ УСЛОВИЯ ... 8

Модул II. ОБЩА (ФУНДАМЕНТАЛНА) ФАРМАКОЛОГИЯ ... 8

7. ВЪВЕДЕНИЕ ВЪВ ФАРМАКОЛОГИЯТА ... 8
8. ОБЩА ФАРМАКОКИНЕТИКА ... 10
9. ОБЩА ФАРМАКОДИНАМИКА ... 13
10. ФАКТОРИ, МОДИФИЦИРАЩИ КИНЕТИКАТА И ДЕЙСТВИЕТО НА ЛЕКАРСТВАТА ... 14
11. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ... 16

Модул III. СПЕЦИАЛНА (ОРГАННА) ФАРМАКОЛОГИЯ ... 17

12. ХОЛИНЕРГИЧНА МЕДИАЦИЯ. ХОЛИНОМИМЕТИЦИ. ХОЛИНОЛИТИЦИ ... 17
13. АДРЕНЕРГИЧНА МЕДИЦАЦИЯ. АДРЕНОМИМЕТИЦИ. АДРЕНОЛИТИЦИ ... 18
14. МИОРЕЛАКСАНТИ ... 20
15. АВТАКОИДИ (ТЪКЪННИ ХОРМОНИ И МЕДИАТОРИ) И ФАРМАКОЛОГИЧНОТО ИМ ПОВЛИЯВАНЕ ... 20
16. МЕСТНИ АНЕСТЕТИЦИ (блокери на натриевите канали) ... 22
17. МЕДИАЦИЯ НА НЕРВНИТЕ ИМПУЛСИ В ЦНС ... 24
18. ОБЩИ АНЕСТЕТИЦИ ... 18
19. СЪНОТВОРНИ И СЕДАТИВНИ ЛЕКАРСТВА ... 24
20. АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКАРСТВА (АЕЛ) ... 26
21. АНТИМИГРЕНОЗНИ ЛЕКАРСТВА ... 27
22. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС ... 28
23. НЕВРОЛЕПТИЦИ ... 29
24. АНКСИОЛИТИЦИ ... 30
25. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АФЕКТИВНИ РАЗСТРОЙСТВА НА НАСТРОЕНИЕТО (тревожност, депресивност, приповдигнатост) ... 30
26. ПСИХОСТИМУЛАНТИ. НООТРОПНИ ЛЕКАРСТВА. ПСИХОЗОМИМЕТИЦИ ... 32
27. ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ (МОРФИНОМИМЕТИЦИ) ... 32
28. НЕНАРКОТИЧНИ (АНТИПИРЕТИЧНИ) АНАЛГЕТИЦИ. НСПВЛ ... 33
29. АНТИРЕВМАТОИДНИ ЛЕКАРСТВА ... 34
30. ЛЕКАРСТВА, ДЕЙСТВАЩИ ВЪРХУ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА (РААС) ... 35
31. КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ (БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ) ... 36
32. СЪРДЕЧНИ ГЛИКОЗИДИ ... 36
33. ДИУРЕТИЦИ ... 36

34. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ... 37
35. АНТИАРИТМИЧНИ (АНТИДИСРИТМИЧНИ) ЛЕКАРСТВА ... 39
36. АНТИСТЕНОКАРДНИ (АНТИАНГИНОЗНИ) ЛЕКАРСТВА ... 40
37. ПЕРИФЕРНИ ВАЗОДИЛАТАТОРИ ... 41
38. ВАЗО (АНГИО) ПРОТЕКТОРИ ... 42
39. АНТИДИСЛИПИДЕМИЧНИ (АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ) ЛЕКАРСТВА ... 42
40. АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА ... 43
41. АНТИХИПОТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА ... 45
42. АНТИХЕМОРАГИЧНИ ЛЕКАРСТВА ... 45
43. АНТИТРОМБОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА ... 46
44. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХЕМОПОЕЗАТА ... 47
45. ИНФУЗИОННИ РАЗТВОРИ. ПРЕПАРАТИ ЗА ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ ... 48
46. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА ... 48
47. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА ... 50
48. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА ... 53
49. ХИПОТАЛАМИЧНИ И ХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И ТЕХНИ АНАЛОЗИ ... 53
50. ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА ... 54
51. АНТИДИАБЕТИЧНИ И АНТИХИПОГЛИКЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА ... 55
52. ГЛЮКОКОРТИКОИДИ И МИНЕРАЛКОРТИКОИДИ ... 57
53. ГОНАДОАКТИВНИ СРЕДСТВА, ПОЛОВИ ХОРМОНИ И АНТИХОРМОНИ ... 58
54. РЕГУЛАТОРИ НА СЕКСУАЛНАТА ФУНКЦИЯ ... 60
55. УТЕРОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА ... 60
56. АНТИОБЕЗНИ ЛЕКАРСТВА ... 60
57. СТЕРОИДНИ АНАБОЛНИ ЛЕКАРСТВА ... 61
58. ВИТАМИНИ ... 61
59. ЛЕКАРСТВА, ПРИЛАГАНИ ПРИ КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ХОНДРОПРОТЕКТОРИ ... 61
60. АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА ... 62
61. АНТИБИОТИЦИ – КЛАСИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПИ НА РАЦИОНАЛНАТА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ... 63
62. БЕТА-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ ... 66
63. НЕБЕТА-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ ... 67
64. СУЛФОНАМИДИ (конкурентни антагонисти на ПАБК) ... 68
65. АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА ... 68
66. ХИНОЛОНИ (КВИНОЛОНИ, ГИРАЗНИ ИНХИБИТОРИ) ... 69
67. ОКСИХИНОЛИНИ И НИТРОФУРАНИ ... 69
68. ПРОТИВОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА ... 69
69. АНТИЛУЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА ... 71
70. АНТИМИКОТИЦИ ... 71
71. АНТИПРОТОЗОЙНИ ЛЕКАРСТВА ... 71
72. АНТИХЕЛМИНТНИ И ЛОКАЛНИ АНТИЕКТОПАРАЗИТНИ ЛЕКАРСТВА ... 72
73. АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФЕКТАНТИ ... 72
74. ЛЕКАРСТВА ПРЕДИМНО ЗА ЛОКАЛНА ДЕНТАЛНА ТЕРАПИЯ ... 73
75. ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА ... 76
76. ИМУНОМОДУЛАТОРИ ... 81

Модул IV. ПРИНЦИПИ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА ТОКСИКОЛОГИЯ ... 84

77. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ... 84
78. АНТИДОТИ ... 87
79. ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИТЕ ОТРАВЯНИЯ ... 87

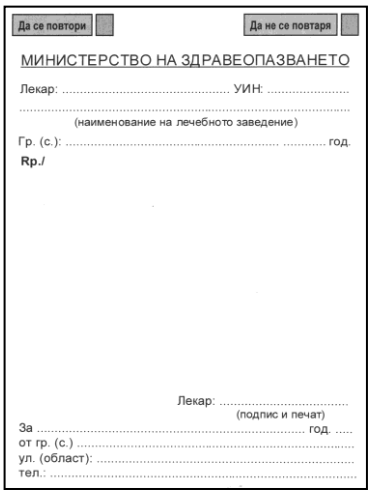
Модул V. ПРИЛОЖЕНИЯ ... 90

ИМУНИЗАЦИОНЕН КАЛЕНДАР НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ... 90

ОСНОВНА ЛИТЕРАТУРА ... 91
АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ ...92

Модул I. ВЪВЕДЕНИЕ. ОБЩА РЕЦЕПТУРА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ

1. РЕЦЕПТА


Да се повтори
Да не се повтаря
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
Лекар: ..... УИН: .....
.....
(наименование на лечебното заведение)
Гр. (с.): ..... год.
Rp./
Лекар: .....
(подпис и печат)
За ..... год. .....
от гр. (с.) .....
ул. (област): .....
тел.: .....

Рецептата (*receptum – взето*) е писмено нареждане на лекаря до фармацевта за приготвяне и отпускане на лекарства за определен пациент и представлява *документ с медицинско, фармацевтично, финансово и юридическо значение. Право да предписват лекарства имат всички правоспособни лекари и зъболекари, регистрирали лечебно заведение или работещи в такова заведение*.

Съгласно Наредба на МЗ № 4/2009 г. в рецептурните бланки трябва да се вписва УИН на лекаря или зъболекаря и номера на неговия телефон, а в специалните бланки се вписват още кода на неговата специалност и регистрационния номер на лечебното заведение, а също ЕГН на пациента. *Не се вписва ЕГН на лекаря.* Редица лекарства се закупуват **без рецепта (OTC – Over-The-Counter)**.

❶ **Видове рецептурни бланки и тяхната валидност:** обикновени бели бланки с валидност 6 мес; бланки на НЗОК за предписване на лекарства за 1 месец с валидност 15 дни; бланки на НЗОК за предписване на лекарства за 3 месеца с **отрязъци А, В и С** с валидност съответно 15, 45 и 75 дни; зелени и жълти бланки с валидност 7 дни; бели бланки с 1 синя лента на МЗ. *Особености, отнасящи се за рецептурните бланки на НЗОК*

- Лекарствената форма се вписва в прескрипциото след името на лекарството и пред неговата доза, като се отделя със запетайки.
- Броят на предписаните опаковки в субскрипциото се посочва с арабска цифра (последвана с изписване с букви, поставени в скоби).
- Точно под съкращението „S.” се пише: „За: 30 (тридесет) дни” (ако дните са по-малко, това съответно се вписва).

❷ **Части на рецептата:** Inscriptio, Praepositio, Praescriptio, Subscriptio, Signatura, Nomen medici, Nomen aegroti.

❸ **Магистрални и официнални прескрипции**

❹ **Съкращения в рецептата: Rp./, Rp/, Rp.:**, āā, q.s., tab., tabl., tabul., amp., fl., flac., caps., supp., sc., scat., pulv., ung., D. S., M. f., D. t. d., Inf., Dec., Fol., Hb., T-ra, M-ra, UI (IU) и др.

❺ **Значения на означенията:** Ad, Ad usum proprium (за собствена употреба), Pro uso suo, Cito (бързо), Citissime (най-бързо), Statim (веднага), Verte (Обърни), Vertatur (Да се обърне)

2. ТВЪРДИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ

Лекарствената форма *е удобно за приложение на пациента* ***състояние****, придадено на лекарството с цел постигане на желания ефект (лечебен, профилактичен, диагностичен или промяна на физиологична функция).* Едно и също лекарство може да има няколко лекарствени форми, прилагани по

различен начин например глицерилтринитрат (лингвети, TTS, разтвори за i.v. инфузия).

❶ **Таблетки за орално приложение –** tabuleta, -ae; tablets (обикновени, лингвети, букални таблетки, дъвчащи (таблетки, диспергиращи се таблетки, филм-таблетки (обвити таблетки – film-coated tablets), ентеросолвентни таблетки, депо (ретардни) таблетки (MR, OCAS, SR), пастили. *Роля на помощните вещества* – лубриканти, дилуенти, свързващи, гранулиращи и дезинтегриращи; цветни лакове.

❷ **Таблетки за парентерална апликация** (имплантационни, вагинални)

❸ **Драже́та** (dragées – sugar coated tablets)

❹ **Капсули** (capsula, -ae; caplets): желатинови (меки, твърди), ентеросолвентни, инхалационни и нишестени капсули

❺ **Прахове (pulveres):** прости и сложни, за орално и външно приложение

❻ **Сашета (sachets)**

❼ **Гранули за приготвяне на перорални суспензии (респ. сиропи)**

❽ **Билкови сборове (специеси)**, вкл. разтворими специеси (instant herbal teas)

❾ **Хапчета** (*out of date*)

3. ТЕЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ

❶ **Разтвори, микстури, капки**

❷ **Слузи, линименти, емулсии и суспензии**

❸ **Запарки и отвари**

❹ **Инжекционни лекарствени форми** – предписване в ампули, картриджи (патрони), флакони, бутилки (банки) за инфузия, предварително напълнени спринцовки за инжектиране (pre-filled syringes), писалки (инжектори) за подкожна апликация на инсулинови препарати и техни аналози (*DiaPen, Humaject, NovoLet, NovoPen I, II и III, OptiPen, OptiSet, PenFillu др.)*

4. МЕКИ (ПОЛУТВЪРДИ) ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ

❶ **Ма́зи:** унгвенти – дермален, гингивален, очен, за уши, назален, хемороидален, вагинален; кремове (crèmes, creams), желете (гелове) и пасти (дермални, оро-мукозни, девитализращи зъбната пулпа)

❷ **Свещички** (ректални, вагинлни)

❸ **Пластири:** стари и нови (TTS)

❹ **Пяна** – foam (дермална, вагинална)

❺ **Очни пластинки** (дискове или плаки)

❻ **Тъканни лепила** (tissue glues, sealants)

❼ **Лечебни дъвки** – medicated chewing gum (за отка от тютюнопушене и др.)

❽ **Някои козметични продукти:** чревила и др.

5. ВЪЗДУХООБРАЗНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ

❶ **Газове**

❷ **Пàри на летливи течности**

❸ **Аерозоли** (течни и прахообразни): дермални, мукозни (назални, сублингвални), инхалационни

6. СЪХРАНЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ПРИ ДОМАШНИ УСЛОВИЯ

Модул II. ОБЩА (ФУНДАМЕНТАЛНА) ФАРМАКОЛОГИЯ

7. ВЪВЕДЕНИЕ ВЪВ ФАРМАКОЛОГИЯТА

❶ **Предмет и задачи на фармакологията** като основа на фармакотерапията. Връзка с други науки

❷ **Клонове и направления:** биохимична фармакология, имунофармакология, фармакология на развитието (перинатална, педиатрична, гериатрична), хронофармакология, радиофармакология (създава радиофармацевтици – радионуклиди за диагностика и/или терапия), фармакогенетика (изучава модификациите в ефектите на лекарствата, свързани с унаследени въздействия), фармакогеномика (идентифицира генетичните полиморфизми с цел прегенотипно селекциониране на пациентите), експериментална и клинична фармакология



❸ **Исторически преглед.** Развитие и постижения на фармакологията по света и у нас. Научни постижения на *W. Withering, F. Sertürner, Cl. Nativelle, Н. П. Кравков, П. Ерлих, Ал. Флеминг, С. В. Аничков, чл.-кор. П. Николов (1894–1990), проф. Д. Пасков (1914–1986), акад. В. Петков (1916–2000), проф. Д. Желязков (1925–2000), проф. Ив. Крушков (1935–2007), проф. П. Узунов (1932–2009).* Народни лечители*: Ив. Раев, П. Димков и др.*

❹ **Видове лекарствени суровини**

▲**Растителни:** Flores Chamomillae – цветове от лайка, Folia Digitalis – листа от напръстник, Folia Cotini – листа от смрадлика, Folia Bilobae, Fructus Cynosbati – плод от шипка, Radix Belladonnae – корен от лудо биле, Radix Althaeae – корен от ружа, Radix Primulae – корен от иглика, Cortex Chinae – кора от хининово дърво, Herba Hyperici – стрък от жълт кантарион, Herba Thymi – стрък от мащерка, Semen Lini – ленено семе, Stigmata Maydis – свила от царевица, Stipites Cerasorum – дръжки от вишневи листа, Secale cornutum – ръжено рогче

▲**Животински:** Adeps suillus – пречистена свинска мас, Cetaceum – китова мас, Cebum bovinum – говежда мас, Cera – восък, Lanolin – овча мас

▲**Минерални:** Natrii chloridum, Sulfur

❺ **Лекарство**

▲**Понятие за лекарство, лекарствен препарат и лекарствен продукт.** Произход на лекарствата. Лекарствени фитопродукти (съдържат сума от биологично активни вещества, проблеми със стандартизацията). Понятие за хранителна добавка (**ХД**) и хомеопатичен препарат (**ХПП**)

Лекарствата *са химически вещества, които се прилагат на организма за лечение, профилактика или диагностика на заболявания, а също – за коригиране на физиологичните функции (например при състояние на безтегловност, в условия на студ и повишена радиация или за предотвратяване на нежелана бременност).* Регистрацията и контролът върху лекарствата у нас се осъществява от ИАЛ (Изпълнителна агенция по лекарства – www.bda.bg).

Лекарственият продукт е всъщност препаратът, поставен в опаковка (блистер, кутийка, туба, ампула, флакон, бутилка (bottle), инфузионен сак, саше, капсула) плюс листовка, предназначена за пациента. В последните години съществува тенденция да се отрича понятието лекарствен препарат. *В действителност пациентът купува лекарствен продукт, но на него му се прилага или той приема лекарствен препарат*.

Лекарственият препарат е *конкретното лекарството в съответната форма* (напр. таблетки *Аспирин*, разтвор на *Нивалин*, мехлем *Флуцинар*). Препаратите в зависимост от очистеността им от баластни вещества се разделят на: *галенови* (създадени преди близо 2000 г. – тинктури, екстракти, сиропи, спиртове, ароматни води, инфузи, декокти, чайове), максимално очистени фитопрепарати (наричани често неогаленови), *специалитети* (съдържат едно или повече чисти химически съединения) и *биопрепарати* (пребиотици, синбиотици, ваксини, имуноглобулини, серуми, МАВ-лекарства и др.).

▲**Наименования на лекарствата:** генерични (**INN** – International Noproprietary Name, **DCI** – Denominatio Communis Internationalis), **USAN** (United States Adopted Name), **BAN** (British Approved Name), търговски, фармакопейни (у нас са в сила **VI и VII издание на Европейската фармакопея**) и кодови

▲**Етапи при създаване на нови лекарства** – предклиничен и клиничен. *Плацебо ефект*. ***Orphan drugs*** – лекарства за лечение на редки заболявания

▲**Основните подходи и принципи при създаване на нови лекарства**

- *Нерационален подход*. Основава се на емпиричните наблюдения от фармакологичния скрининг на голям брой химически съединения, особено от природен произход.
- *Рационален подход.* Той изисква познаване на тримерната (димензионална) таргетна структура, участваща в патогенезата на заболяването. Дизайнът на лекарството трябва да позволява благоприятно взаимодействие с тази структура.
- *Антисенс терапия.* Разчита на лекарства, които модифицират олигонуклеотиди, свързващи се с нуклеиновите киселини. Тези лекарства блокират регулираните от ДНК транскрипционни и от РНК транслационни пътища, които участват в патогенезата на туморните и други заболявания.
- *Биопродукти.* Създават се различни протеини, произведени под форма на антитела (вкл. моноклонални – МАВ), ваксини, цитокини и др.
- *Генна терапия.* Нейната цел е да замени болестотворния ген със здрав или да коригира *ex vivo* болният ген и да го върне обратно. В случай на липсващ ген се въвежда копие от здрав ген. Генната терапия обаче повдига много етични и законови въпроси.
- *Клетъчно-стволова терапия (регенеративна медицина, респ биомедицина).* Нейната цел е да стимулира растежа на части от човешкото тяло, които да заместят дефектните органи, съдове и нерви.

▲**АТС (анатомо-терапевтично химична класификация** – принципи) на лекарствата по СЗО

Медицина на доказателствата. Изисквания за добра производствена практика (**GMP**), добра лабораторна практика (**GLP**) и добра клинична

Code	Contents
A	Alimentary tract and metabolism
B	Blood and blood forming organs
C	Cardiovascular system
D	Dermatologicals
G	Genito-urinary system and sex hormones
H	Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins
J	Antiinfectives for systemic use
L	Antineoplastic and immunomodulating agents
M	Musculo-skeletal system
N	Nervous system
P	Antiparasitic products, insecticides and repellents
R	Respiratory system
S	Sensory organs
V	Various

практика (**GCP**). Етични, здравни, социални и финансови аспекти при създаване на нови лекарства. *Фармакоикономика*

Официалните регулаторни органи: Food and Drug Agency (**FDA – USA**), EMA, Изпълнителна агенция по лекарствата (**ИАЛ – www.bda.bg**) към министъра на здравеопазването със ***специализирани комисии и външни експерти*:** Комисия за лекарствени продукти (КЛС), Комисия за лекарствени продукти с приложение в педиатрията, Специализирана комисия по растителни лекарствени продукти, Специализирана комисия по имунологични лекарствени продукти, Специализирана комисия по хомеопатични лекарствени продукти и Комисия по радиофармацевтици

❻ **Видове препарати:** *галенови* (тинктури, екстракти, сиропи, спиртни разтвори, медицински води и др.), *неогаленови* (максимално очистени фитопрепарати), *специалитети* (съдържат едно или повече химически чисти вещества – алкалоиди, гликозиди, антибиотици, моноклонални антитела и др.).

❼ **Лекарствена информация:** учебници, ръководства, тестове, справочници, монографии, рекламни фирмени (вкл. видео-) материали, списания, работни срещи с актуализиране и приемане на *консенуси за лечение* на различни социалнозначими заболявания (бронхиална астма, хепатит, артериална хипертония, солидни тумори и др.), конгреси, лекционни курсове, *компютърни информационни системи* (SilverPlatter, Medline), интернет-сайтове за лекарствена информация (вкл. 7-символните *буквено-цифрени ATC кодове* на лекарствата)

8. ОБЩА ФАРМАКОКИНЕТИКА

❶ Фази на проникване и движение на лекарството в организма: *фармацевтична, фармакокинетична и фармакодинамична*

❷ Трансмембранен транспорт на лекарствата

▲Пасивен транспорт

Филтрация (пасаж през водни пори в биомембраните и през парацелуларни пространства)

Проста дифузия на нейонзираните лекарствени молекули *в посока на концентрационния градиент*. Лекарства слаби бази и слаби киселини – значение на **pK** на лекарството и **pH** на средата. Уравнения на Henderson – Hasselbalch:

За лекарства слаби киселини	За лекарства слаби основи
$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]}$	$pK_b = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$

▲Специализиран трансмембранен транспорт

а) Транспорт с помощта на молекули-носители (carrer transport)

- *Активен транспорт срещу концентрационния градиент* (напр. чревната абсорбция на леводопа и метилдопа)
- *Мембранни транспортни гликопротеини, осъществяващи ефлукса и инфлукса на лекарства и други ксенобиотици (вж. по-долу)*
- *Улеснена дифузия (напр. на глюкозата)*

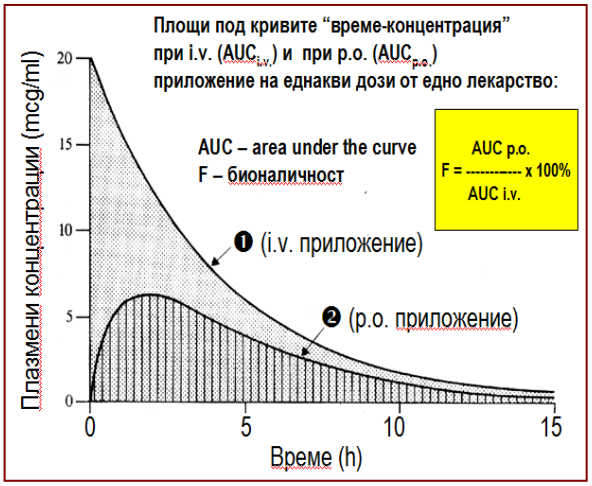
б) Пиноцитоза (ендо- и екзоцитоза).

▲Конвекция (движение с кръвта и лимфата)

❸ Резорбция на лекарствата

▲Резорбция при ентерално приложение: буколингвална, стомашна, на нивото на тънкото и дебелото черво

▲Резорбция при парентерално приложение: след инжектиране (s.c., i.m, i.v., i.v. инфузия, епидурална инфузия; интраартериално, интраартикуларно, интракардиално, интраперитонеално инжектиране) и инхалиране (per inhalationem); перкутанно и пермукозно (вкл. урогенитално) приложение



❹ Разпределение на лекарствата в организма

Площ под кривата "концентрация – време" (**AUC** – Area Under the Curve)

*Максимална плазмена концентрация (**МПК**) и време за нейното достигане (t_{max})*

Биоеквивалентност и терапевтична еквивалентност

Компартменти (пространства) на разпределение на лекарствата: едно-, дву-, три- и мултикомпарментни модели

Свързване на лекарствата с плазмените и тъкънните протеини – особености. *Изчисляване* на привидния обем на разпределние (**Vd**), бионаличността (**F**) и плазмения полуживот ($t_{1/2}$). *Фармакокинетично мониториране* на някои лекарства – клинично значение

Бионаличност	Биоеквивалентност
$F = \frac{AUC\ p.o.}{AUC\ i.v.} \times 100\%$	$F = \frac{AUC\ p.o. \times D\ i.v.}{AUC\ i.v. \times D\ p.o.} \times 100\%$

Плазмен полуживот	Обем на разпределение
$t_{1/2} = 0{,}693 \frac{Vd}{Cl}$	$Vd = D/Css$

Бариерни системи, свързани с разпределението на лекарствата (плацентарна и ХЕБ) и тяхната екскреция (кръвно-алвеоларна, кръвно-млечна, кръвно-тестикуларна).

Рискови категории за бременност: **A. B, C, D, X**

❻ Метаболизъм (биотрансформация) на лекарствата в организма

▲**Реакции през I фаза:** окисление, редукция, хидролиза

Ензимни системи (изоформи на цитохром P4503A4/5 и др.) *и органи*, участващи в метаболизма на лекарствата. Бърз чернодробен метаболизъм (first pass effect) и ниска орална бионаличност на пропранолола, лидокаина, верапамила. *Ентерохепатален кръговрат* на хлорамфеникол.

Ензимни индуктори: фенобарбитал, фенитоин, флумецинол, карбамазепин, рифампицин, никотин, етанол, хиперфорин (активна съставка на *H. perforatum*)

Ензимни инхибитори: хлорамфеникол, кетоконазол, итраконазол, метронидазол, дисулфирам, ACE инхибитори, еритромицин, кларитромицин, пресен сок от грейпфрут (≥ 600 ml/24 h), валпроати

▲**Реакции през II фаза:** глюкуроконюгация на хлорамфеникола и ГКС; ацетилиране на изониазида; сулфоконюгация на хепарина и хлорамфеникола

▲**Предлекарства (prodrugs):** глицерилтринитрат, изосорбиддинитрат, леводопа, метилдопа, еналаприл, периндоприл, циклофосфамид, азатиоприн, фенилбутазон

▲**Генетичен полиморфизъм в метаболизма на лекарствата.** Особености в метаболизма на кислородната вода (акаталаземия), изониазида (бавни и бързи ацетилатори), суксаметония (левдохолинестераза)

▲**Мембранни транспортни гликопротеини (gp)** *от суперфамилиите* ***ABC*** (ATP binding cassette) *и* ***SLC*** (solute linked carrier) и тяхната роля в кинетиката на лекарствата. Значение на gp-P170 и gp-P190 за развитие на множествена лекарствена резистеност (**MDR**) към противотуморни средства. Инхибитори на P-gp (P-гликопротеина): верапамил, дилтиазем, нифедипин, итраконазол, кетоконазол, пресен сок от грейпфрут. *Индуктори на P-gp*: рифампицин, хиперфорин. *Субстрати на P-gp*: дигоксин, индинавир, правастатин

❻ Екскреция (излъчване) на лекарствата и техните метаболити

▲Екскреция на лекарствата чрез *бъбреците* (бета-лактами, аминогликозиди, хинолони, фосфомицин, сулфонамиди, нитрофурани, салицилати, барбитурати, морфиномиметици). Бъбречен клирънс и време на полулелиминиране на лекарствата (елиминационен полуживот – $t_{1/2\beta}$)

▲Екскреция на лекарствата с *жлъчката* (рифамицини, тетрациклини, макролиди, линкозамиди, фенотиазини), през *СЧТ* (морфин), *белия дроб*

(инхалационни анестетици, етерични масла, йодиди, алкохол), *слюнката* (фенитоин, залцитабин и верапамил; спирамицин, йозамицин и олеандомицин), *млякото* (барбитурати, резерпин, сулфонамиди, тетрациклини, еритромицин, парацетамол, карбамазепин, ранитидин, кофеин, алкохол), рискови категории за кърмене L1–L5. Фармакотерапевтично и токсикологично значение.

9. ОБЩА ФАРМАКОДИНАМИКА

❶ Лекарствено действие и лекарствен ефект

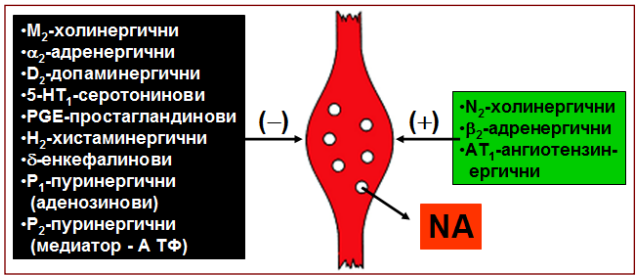
❷ Структурно неспецифично действие на осмотичните лаксативи, осмодиуретиците и антиацидите

❸ Структурно специфично действие на лекарствата

Лекарства, повлияващи ДНК (алкилиращи цитостатици, флуорохинолони)

Лекарства, повлияващи микробните орагнели (противомикробни средства)

Лекарства, повлияващи таргетни макропротеини: йонни канали (местни анестетици, калциеви антагонисти), ензими (карденолиди, ACE инхибитори, антихолинестеразни средства), молекули-носители (напр. блокиране на невроналното усвояване на холина и нордреналина), рецептори (над 140 вида)



Рецепторни механизми на лекарственото действие. Понятие за рецептор, лиганд, афинитет и вътрешна активност. Лекарства агонисти (адреналин, салбутамол), лекарства антагонисти (атропин, метопролол), лекарства парциални агонисти или непълни антагонисти (пиндолол, целипрол). Рецепторни теории

Основни видове рецептори: за невромедиатори, автакоиди (тъканни хормони и медиатори), хормони, цитокини, растежни фактори и др.

Лекарства с рецепторно действие: вегетототропни средства, морфиномиметици, невролептици, бензодиазепини, хормони и антихормони, антипаркинсонови средства, антихистаминни средства, серотонинергични и антисеротонинергични средства, простагландинергични средства, левкотриенови блокери, нервно-мускулни блокери и др.

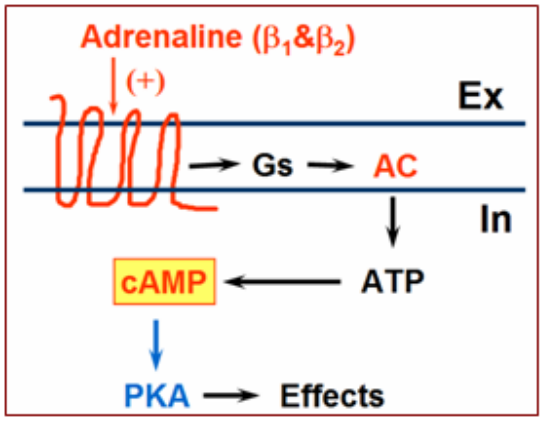
Пре- и постсинаптични мембранни рецептори. Междумедиаторни взаимодействия – положителна и отрицателна обратна връзка

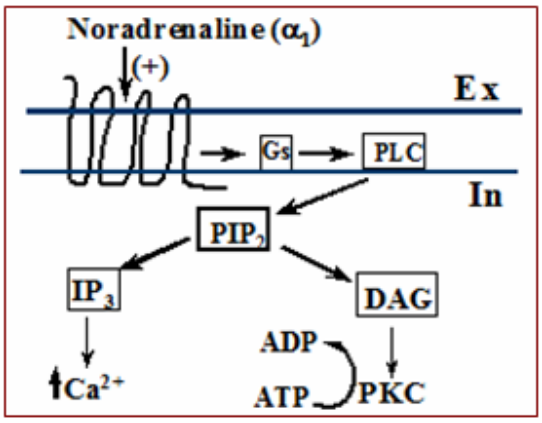
***Основни типове рецептптори*: тип 1** (йонотропни – никотинергични, $GABA_A$-ергични, 5-HT_3-ергични), **тип 2** (G-протеин-свързани – мускаринергични, адренергични, хистаминергични, невропептидергични, AT_1-ангиотензинергични, повечето серотонинергични), **тип 3** (тирозин-киназни – за инсулин, растежни фактори и предсърден натриуретичен пептид), **тип 4** (нуклеарни – за витамин D, стероидни и тиреоидни хормони)

Време *от стимулиране на рецептора до проява на ефекта*: за йонотропните рецептори – няколко милисекунди, за G-протеин-

свързаните – секунди, за тирозин-киназните – от минути до няколко часа, за нуклеарните – часове.

Видове G-протеин-свързани рецептори според ефекторните ензими (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С) и съответните им *медиатори от втори порядък* – cAMP, cGMP и фосафтидилинозитолова система (IP_3 – инозитолтрифосфат, DAG – диацилглицерол)





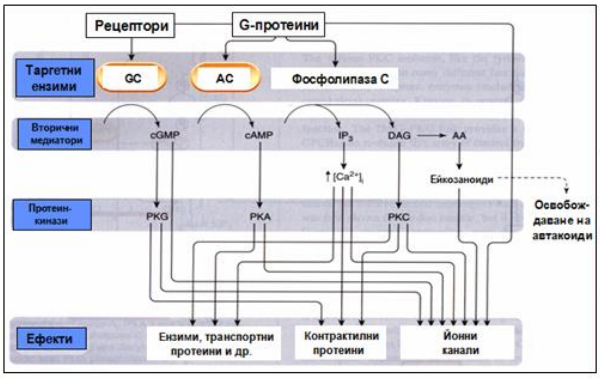
Протеинкинази (PKA, PKC, PKG)

Сензитация и десензитация на рецептора. Примери съответно с бета-блокерите и бета-2-адреномиметиците (*up regulation* – регулация нагоре *и down regulation* – регулация надолу). НЛР, свързани с тези феномени и начини за тяхното намаляване или отстраняване.

Градиран ефект (отговор): доза-ефект зависимости – графично представяне

Атернативен ефект (отчита се наличието или липсата на наблюдаваното явление)

❹ **Основни видове действия на лекарствата** според техния характер, насоченост и терапевтична целесъобразност – обратимо,



	❶ Йонотропни рецептори	❷ G-протеин-свързани рецептори	❸ Тирозин-киназни рецептори	❹ Ядрени рецептори
Ефектор	Ca^{2+}, Na^+ или K^+ канал	ензими (AC, PLC, PLA_2) Ca^{2+} и Na^+ канал	ензим	генна транскрипция
Свързване	пряко	G-протеин	пряко	чрез ДНК
Латентно време	милисекунди	секунди	минути до часове	часове
Рецептори	•nACh •$GABA_A$ •5-HT_2	•AT_1, mACh •α, β, H_1–H_3 •5-$HT_{1,2,3,4-7}$ •опиоидни (μ,κ,δ)	•инсулинови •за ANP •за растежни фактори	•стероидни •тиреоидни •за витамин D

необратимо, местно, общо, симптоматично, етиотропно, патогенетично, субституиращо, пряко, непряко (респ. рефлекторно), тонизиращо, възбуждащо, успокояващо (седативно), потискащо и др. Примери

10. ФАКТОРИ, МОДИФИЦИРАЩИ КИНЕТИКАТА И ДЕЙСТВИЕТО НА ЛЕКАРСТВАТА

❶ Фактори от страна на лекарствата

Физични свойства (агрегатно състояние, кристален строеж, оситненост) и *физикохимични свойства* (липидоразтворимост, pK стойност, константа на Михаелис, полярност)

Химичен строеж – връзка между структура и действие при барбитурати, фенотиазини, опиоидни аналгетици, ГКС, флуорохинолони, сулфонамиди, пенцилини, цефалоспорини

Лекарствена форма – биофармацевтично значение. Съвременни лекарствени форми: ретардни или депо-системи (бифазни, SR, MR, OCAS – орално контролируеми абсорбционни системи, трансдермални – TTS, и др.), липосистеми, инхалаторни и други системи. Клинично приложение при ИБС, силни болки (вкл. хронична туморна болка), анемии, безсъние, климактерични оплаквания (хормонално-заместителна терапия – ХЗТ) и др.

Видове дози (минимална, насищаща, поддържаща, максимална, токсична, курсова; ED_{50}; LD_{50}) и *интервал на дозиране* (τ).

$$\tau/t_{1/2} = \tau_{long}/t_{1/2long} = const. \quad | \quad \tau_{long} = (\tau.t_{1/2long})/t_{1/2}$$

Постоянство на съотношението $t_{1/2}/\tau$ при увредена и нормална бъбречна функция за лекарства, екскретиращи се предимно с урината.

Терапевтичен индекс: LD_{50}/ED_{50}

Фактор на сигурна безопасност: TD_1/ED_{99}

Хронофармакология. Значение на хронофармакологичната терапия при ЗД, язвена болест, ревматоиден артрит, бронхиална астма, АХ, безсъние и др.

❷ Фактори от страна на средата

Вода, въздух, храна, ксенобиотици, околна температура, атмосферно налягане.

❸ Фактори от страна на организма

Възраст и телесна маса (т. м.). Особености при дозирането на лекарствата в *детската и старческата възраст* (хипополивитаминоза, намален чернодробна и бъбречна функция, висока чувствителност към сънотворни, намален брой на рецепторите). *Дозиране според телесната маса* ***(mg/kg/24 h)*** *и повърхност* ***(mg/m²/24 h)***

Препарат	Дозиране
Amoxicillin	ДД е 50–100 mg/kg p.o. , разделена на 3 или 4 приема
Azithromycin (Azathril®)	от 5 до 10 mg/kg/24 h в един орален прием в продължение на 5 дни
Benzylpenicillin (Penicillin G®)	за *бебета и деца* ДД най-често варира от 100 000 до 250 000 UI/kg, разделена в 6 апликации i.m. през 6 h
Cefoperazone	от 25 до 50 mg/kg/12 h *бавно венозно*
Furosemide	прилага се *орално* в ДД 1–3 mg/kg
Gentamicin	ДД за кърмачета и по-големи деца е 3–5 mg/kg i.m., разделени в 2–3 инжектирания
Isoniazid	при *активна туберкулоза* на деца се прилага *орално* в ДД 10 mg/kg, назначена в 1–2 приема (МДД е 300 mg p.o.)
Ketamine (Calypsol®)	за предизвикване на *анестезия* при деца се инжектира еднократно *мускулно* в доза от 6,5 до13 mg/kg (средно 10 mg/kg)
Levamisole (Decaris®)	при *аскаридоза* се приема *еднократно орално* в доза 2,5 mg/kg

Пол. Фармакотерапевтични особености при жени в репродуктивна възраст

Патологични процеси (чернодробна, бъбречни и сърдечна недостатъчност; менингит; commotio cerebri; изгаряне и др.)

Наследственост. Генетичен полиморфизъм (дефицит на ацетилтрансферазата, глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата, каталазата, псевдохолинестеразата)

*Значение на **типа нервна система**, а също на **позитивното и негативното мислене** за терапевтичната ефективност на лекарствата*

Съучастие на пациента (compliance) – спазване на предписания фармакотерапевтичен режим и стил на живот

❹ Явления при многократно и продължително прилагане на лекарствата

Тахифилаксия, толеранс (толерантност), лекарствена зависимост (психическа и физическа), алергични реакции, кумулация, резистентност (вкл. множествена лекарствена резистентност – MDR), дисбиоза, хиповитаминози

❺ Личността и ерудицията на лекаря като фактор

❻ Комбинираното приложение като фактор

11. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

❶ Взаимодействия на лекарствата на фармацевтично (*in vitro*) ниво: Получаване на утайки, коагулиране на колоидални разтвори, втечняване на прахове и др.

❷ Лекарствени взаимодействия на различни фармакокинетични нива

▲Резорбция: Тетрациклини и калций-съдържащи лекарства и храни, значение на pH на средата и pK на лекарството (примери)

▲Разпределение: Изместване от плазмените протеини, кумалция на лекарства с дълъг плазмен полуживот (амиодарон, бромиди, дигиталисови гликозиди, фенобарбитал)

▲Метаболизъм

Лекарства ензимни индуктори на CYP3A4/5: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, никотин, етанол, хиперфорин (активна съставка на жълтия кантарион)

Лекарства ензимни инхибитори на CYP CYP3A4/5: хлорамфеникол, кетоконазол, итраконазол, метронидазол, дисулфирам, ACE инхибитори, еритромицин, кларитромицин, пресен сок от грейпфрут, валпроати

Индуктори на P-gp: рифампицин, хиперфорин

Инхибитори на P-gp (P-гликопротеина): верапамил, дилтиазем, нифедипин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, пресен сок от грейпфрут (≥ 600 ml/24 h)

Субстрати на P-gp: дигоксин, индинавир, правастатин

▲Екскреция: Значение на pH на средата и pK на лекарството (примери), токсикологично и фармакотерапевтично значение

❸ Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

▲Антагонизъм: Примери за *конкурентен* (морфин и налоксон), *неконкурентен* (хистамин и папаверин) *и функционален антагонизъм* (адреналин и ацетилхолин); комплексообразуване при лекарства, съдържащи тиолови групи (ацетилцистеин, месна др.)

▲Синергизъм: *адитивен* (при общите анестетици) и *потенциращ* (широкоспектърни пеницилини и бета-лактамазни инхибитори)

▲Синергоантагонизъм: Примери (морфин и атропин)

❹ **Взаимодействия на лекарствата с клинично-лабораторните тестове:** лекарства, предизвикващи *хипергликемия, хиперурикемия, хипо- или хиперкалиемия, хиперлипидемия*

❺ **Взаимодействия на лекарствата с някои електрофизиологични методи за диагностика:** ЕЕГ, ЕКГ

❻ **Взаимодействия на лекарствата с наркоманогенни средства:** алкохол, никотин, психозомиметици

Модул III. СПЕЦИАЛНА (ОРГАННА) ФАРМАКОЛОГИЯ

12. ХОЛИНЕРГИЧНА МЕДИАЦИЯ. ХОЛИНОМИМЕТИЦИ. ХОЛИНОЛИТИЦИ

I. Холинергична медиация

Синапси (морфология), биосинтез и елиминиране на ацетилхолина (ACh)

Холинергични рецептори (холиноцептори) – видове и локализация

Клетъчни и молекулни *механизми на холинергичната медиация и принципи на фармакологичното ѝ повлияване*

II. Холиномиметици (парасимпатомиметици)

❶ **Холиномиметици с пряко действие**

▲**M- и N-холиномиметици:** Acetylcholine, Carbachol (антиглаукомен колир)

▲**M-холиномиметици**

Антиглаукомни лекарства: Pilocarpine (антиглаукомен колир 2% 10 ml – fl.)

Препарати за лечение на болестта на Sjoegren (ксеростомия): Cevimeline (Стимулира M_3-холинорецепторите в екзокринните жлези, вкл. слюнчените).

Препарати за лечение на постоперативни парези на СЧТ: Bethanechol

Остро отравяне с Amanita muscaria и Amanita phalloides, съдържащи съответно алкалоидите мускарин и фалоидин

▲**N-холиномиметици** *за лечение на никотинова зависимост*: Cytisine (Tabex®), Nicotine (Nicorette mint® – никотинова дъвка, Nicotinell® TTS)

❷ **Холиномиметици с непряко действие** (антихолинестеразни средства)

Препарати с обратимо действие, непроникващи в ЦНС: Demecarium (антиглаукомен колир), Distigmine, Neostigmine, Pyiridostigmine

Препарати с обратимо действие, проникващи в ЦНС, прилагани при болест на Alzheimer: Donepezil, Galantamine (Nivalin® – amp. 0,25% 1 ml s.c.), Physostigmine, Rivastigmine, Tacrine

Необратими блокери на холинестеразата (фосфороорганични съединения): педикулоциди (малатион), хербициди (паратион), бойни отровни вещества (табун, зарин, зоман)

❸ **Остро отравяне с антихолинестеразни средства**. *Реактиватори на холинестеразата* (Obidoxim)

Орган	Парасимпатикус	Симпатикус
Сърце		
Честота	Намалява (M_2)	Увеличава (β_1)
Съкратимост	Намалява (M_2)	Увеличава (β_1)
Кръв. съдове		
Кожа/черва	Разширява (M_3)	Свива (α_1)
Скелетни мускули	Разширява (M_3)	Разширява (β_2)
Бронхи		
Мускули	Свива (M_3)	Разширява (β_2)
Секреция	Увеличава (M_3)	Намалява (β_2)
Стомах/черва		
Перисталтика	Увеличава (M_3)	Намалява (α_1)
Свинктери	Разхлабва (M_3)	Свива (α_1)
Секреция	Увеличава (M_3)	Намалява (β_2)
Пик. мехур		
M. detrusor	Свива (M_3)	Разхлабва (β_2)
M. sphincter	Разхлабва (M_3)	Свива (α_1)
Бременна матка	– –	Свива (α_1) Разхлабва (β_2)
Кожа		
Пилом. мускули	–	Свива (α_1)
Потни жлези	–	Секреция (M_3)
Очи		
M. sphincter	Свива (M_3)	–
M. dilatator	–	Свива (α_1)
M. ciliaris	Свива (M_3)	Разхлабва (β_2)
Гликогенолиза	–	Увеличава (β_2)
Липолиза	–	Увеличава (β_3)

III. М-холинолитици (атропиноподобни лекарства)

Растителни дроги от сем. Solanaceae (Radix Belladonnae и др.)

Остро отравяне с Atropa Belladonna (лудо биле) и Datura Stramonium (татул)

Препарати, съдържащи алкалоиди (Atropine – amp. 1 mg/1 ml i.m., Scopolamine, Extractum Belladonnae, Tinctura Belladonnae) *и техни полусинтетични производни* (Scopolamine butylbromide – Buscolysin®)

Синтетични М-холинолитици: спазмолитици (Oxiphenonium, Spasmalgon®), селективни M_1-холинолитици (Pirenzepine – антиулкусен препарат), бронходилататори при ХОББ (Ipratropium, Oxytropium, Tiotropium, Umeclidinium), антипаркинсонови лекарства (Biperiden, Trihexyphenidyl), мидриатици (Tropicamide), лекарства при тежка форма на *сиалорея при деца > 3 г.* (Glycopyronium) и лекарства, повлияващи дисфункцията на пикочния мехур (Flavoxate, Oxybutynin, Trospium)

IV. N-холинолитици

❶ **Ганглиоблокери** (поради чести НЛР не се използват)

❷ **Нервно-мускулни блокери** *(вж. по-долу)*

13. АДРЕНЕРГИЧНА МЕДИЦАЦИЯ. АДРЕНОМИМЕТИЦИ. АДРЕНОЛИТИЦИ

I. Адренергична медиация

Синапси (морфология), биосинтез и елиминиране на катехоламините (допамин, норадреналин и адреналин)

Пре- и постсинаптични адренергични рецептори (адреноцептори) – видове и локализация

Клетъчни и молекулни *механизми на адренергичната медиация и принципи на фармакологичното ѝ повлияване*

II. Адреномиметици (симпатомиметици)

❶ Адреномиметици с пряко действие

Алфа-адреномиметици (индиректни активатори на фосфолипаза С): антихипотензивни лекарства (Etilefrine – Effortil®, Midodrine), локални назални деконгестанти (Naphazoline, Oxymetazoline – Afrin® spray 0,05% 20 ml, Tramazoline, Xylometazoline), антиглаукомни колири (Phenylephrine)

Кардиоселективни бета-1-адреномиметици: Dobutamine

Допаминергични адреномиметици: Dopamine

Селективни бета-2-адреномиметици (индиректни активатори на аденилатциклазата): Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenaline, Indacaterol (с 24-часов бронходилатиращ ефект), Levosalbutamol (R-енантиомер на салбутамола с по-слаби нежелани бета-1-адренергични ефекти), Salbutamol (Albuterol – USAN), Salmeterol, Terbutaline

Селективни бета-3-адреномиметици: Mirabegron (при синдром на свръхактивен пикочен мехур)

Неселективни бета-адреномиметици (индиректни активатори на аденилатциклазата): Isoprenaline (Isoproterenol – USAN), Orciprenaline (Metaproterenol – USAN)

Алфа- и бета-адреномиметици: Epinephrine (Adrenaline: amp. 0,1% 1 ml s.c.; Anapen® – 0,3 mg/0,3 ml в предварително напълнена спринцовка само за *мускулно* инжектиране при остри алергични реакции); Norepinephrine (Noradrenaline® – силен алфа-агонист и умерен бета-1 и бета-3-агонист)

❷ Адреномиметици предимно с непряко действие (антихипотензивни лекарства): Ephedrine, Mephentermine. Тахифилаксия

III. Адренолитици (симпатолитици)

❶ Алфа-блокери (непреки инхибитори на фосфолипаза С)

Антихипертензивни селективни алфа-1-блокери: Prazosin, Terazosin

Уроселективни алфа-1A-блокери: Alfosuzin, Doxazosin, Tamsulosin (Omnic Tocas® – Тамсулозинова Орално Контролируема Абсорбционна Система)

Централни пресинаптични α_2-блокери (тетрациклични антидепресанти): Mianserine, Mirtazapine, Trazodone

*Неселективни алфа-блокери (*периферни вазодилататори): алкалоиди на Secale cornutum (Ergotoxine; Ergotamine – със значителна ISA), полусинтетични производни (Dihydroergotoxine, Dihydroergotamine), синтетични препарати (Nicergoline, Phentolamine, Yohimbine)

❷ Бета-блокери (непреки инхибитори на аденилатциклазата)

▲Бета-блокери с ISA (парциални агонисти): Acebutolol, Celiprolol (с бета-2 ISA – вътрешна симпатомиметична активност), Oxprenolol, Pindolol

▲Кардиоселективни бета-1-блокери, освобождаващи NO: Nebivolol

▲Кардиоселективни бета-1-блокери: Acebutolol, Atenolol ($t_{1/2}$ 6–9 h), Bisoprolol (tab. 5 mg, от 2,5 до 5 mg 1 път на ден), Celiprolol, Landiolol, Metoprolol

Препарат	β_1/β_2-блокиращо действие	Мембрано-стабилизиращо действие	Липо-филност	Плазмен полуживот
Atenolol	15	–	–	8 h
Bisprolol	50	+	+	11 h
Metoprolol	25	–	+	4 h
Nebivolol	293	–	+	10 h
Propranolol	1,9	+	+	5 h

▲Неселективни бета-блокери

Сърдечно-съдови лекарства: Esmolol, Oxprenolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol

Антиглаукомни колири: Levobunolol, Timolol

❸ **Бета- и алфа-блокери:** Carvedilol (с антиоксидантна активност), Labetalol

❹ **Агонисти на централните пресинаптични алфа-2а-адренергични рецептори**

Антихипертензивни лекарства: Clonidine, Methyldopa

Антиглаукомни колири: Apraclonidine, Brimonidine

❺ **Блокери предимно на периферните адренергични неврони** (антихипертензивни средства): Reserpine, Guanethidine. Значителни НЛР

14. МИОРЕЛАКСАНТИ

❶ **Централни миорелаксанти**

Агонисти на пресинаптичните $GABA_B$-рецептори: Baclofen

Бензодиазепини: Diazepam, Tetrazepam

Блокери на невроналния натриев инфлукс: Tolperizone

Комбинирани препарати: Neodolpasse® i.v. inf. (орфенадрин/диклофенак) при вертеброгенна болка

❷ **Периферни миорелаксанти**

▲Нервно-мускулни блокери

Недеполяризиращи (конкурентни, кураreподобни) миорелаксанти: Alcuronium, Atracurium, Pancuronium, Pipecuronium, Rocuronium, Tubocurarine, Vecuronium

Деполяризиращи миорелаксанти (N_2-агонисти): Suxamethonium – НЛР (генетичен полиморфизъм)

▲Миорелаксанти, потискащи освобождаването на Ca^{2+} от саркоплазматичния ретикулум): Dantrolene

15. АВТАКОИДИ (ТЪКЪННИ ХОРМОНИ И МЕДИАТОРИ) И ФАРМАКОЛОГИЧНОТО ИМ ПОВЛИЯВАНЕ

❶ **Хистамин и антихистаминни лекарства**

Хистамин – биосинтез, тъканно разпределение и метаболизъм. *Хистаминергични рецептори* – видове, органна локализация и ефекти, свързани с активирането им

H_1-блокери от I поколение: Chloropyramine (Allergosan®), Cyproheptadine, Clemastine (tab. 1 mg), Dimetindene (Fenistil®), Diphenhydramine, Embramine, Promethazine

H_1-блокери от II поколение (без седативна и атропиноподобна активност): а) без аритмогенна активност (Bilastine, Cetirizine и Loratadine); б) с аритмогенна активност (Terfenadine)

H_1-блокери от III поколение (без седативна и атропиноподобна активност и с дълъг $t_{1/2}$): Desloratadine (Aerius® – филм-таблетки 5 mg), Levocitirizine (Zyrtec®)

H_2-блокери (антиулкусни лекарства): Cimetidine, Famotidine, Ranitidine

Мастоцитни протектори (антиастматични лекарства): Cromoglycate, Ketotifen, Nedocromil

❷ Агонисти и антагонисти на серотонинергичните рецептори

Сетрони (5-HT) – биосинтез, тъканно разпределение и метаболизъм. 5-HT-*ергични рецептори* – видове, органна локализация и ефекти, свързани с активирането им

Триптани (5-HT_{1D}-агонисти, при мигренозни пристъпи): Naratriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan

5-HT_2-блокери: средства за профилактика на мигрена (Iprazochrome, Pizotifen) и периферни вазодилататори (Naftidrofuryl)

Сетрони (5-HT_3-блокери, мощни антиеметици): Ondansetron, Dolasetron, Tropisetron

Лекарства, активиращи 5-HT_4-рецептори: Tegaserod (при colon irritabile syndrome – нежелани СС ефекти)

Инхибитори на невроналното усвояване (uptake I) на 5-HT (антидепресанти): Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

❸ Ейкозаноиди

Простагландини, тромбоксани, левкотриени, липоксини

Изоформи на циклооксигеназата: COX-1, COX-2 и COX-3

Участие на ейкозаноидите във фармакодинамиката и токсикодинамиката на НСПВЛ, ГКС, тромбоцитни антиагреганти и др.

Утерокинетични и абортивни средства: Dinoprost (PGF_{2alpha}) и Dinoprostone (PGE_2)

Вазодилататори: Alprostadil (предлекарство – PGE_1)

Гастродуоденални мукозопротектори: PGE_1 и PGE_2. Диарогенни НЛР

Левкотриенергични блокери (антиастматични средства): Montelukast, Zafirlukast

Инхибитори на 5-липоксигеназата (антиастматични средства): Zileutin

Блокери на цикло- и липоксигеназата: Mesalazine (при colitis ulcerosa)

Агонисти на $PGF_{2\alpha}$ рецепториите, понижаващи офталмотонуса: Latanoprost, Travoprost

❹ Съдосвиващи пептиди

Ендотелини: ET-1, ET-2, ET-3.

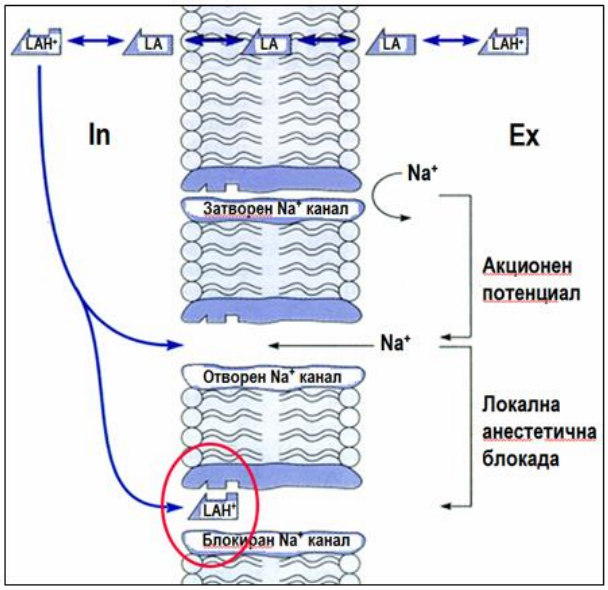
Ангиотензин II. ACE инхибитори: Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril. *Ангиотензинергични*

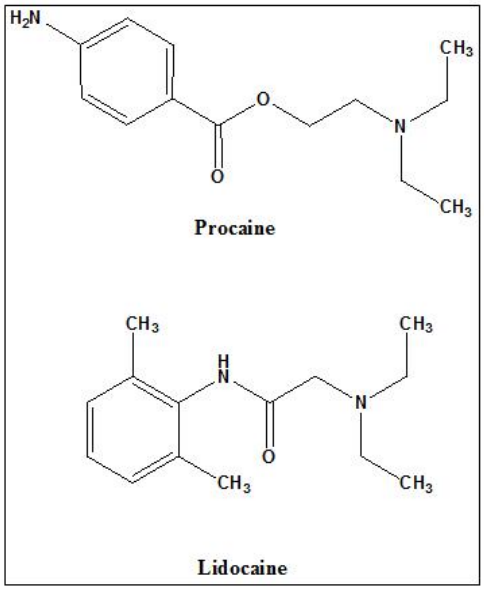
блокери (сартани, блокери на AT II_1-рецепторите): Candesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan

❺ **Съдоразширяващи пептиди:** кинини, VIP – вазоактивен чревен пептид), ANP – предсърден натриуретичен пептид), тахикинини (субстанция P и др.), калцитонин-ген сроден пептид (CGRP)

❻ **Цитокини** *(регулаторни протеини и гликопротеини на възпалителните и имунните реакции)*: интерлевкини (IL-1, IL-2, IL-11, IL-15), интерферони (алфа, бета, gamma), колони-стимулиращи фактори (Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim, Pegfilgrastim, Sargramostim) тромбопоетични растежни фактори (IL-11), туморнекротизиращи фактори (TNF-alfa – стимулира ангиогенезата и TNF-beta – инхибира ангиогенезата), трансформиращ растежен фактор-бета (TGF-beta – стимулира ангиогенезата), произхождащ от тромбоцитите растежен фактор (PDGF – стимулира ангиогенезата), съдовоендотелен растежен фактор (VEGF)

16. МЕСТНИ АНЕСТЕТИЦИ (блокери на натриевите канали)





1. Естери

Естери на бензоената киселина: Cocaine. *Erythroxylum coca* (Folia – 4 реколти годишно в Колумбия). *Кокаинова зависимост* (психическа). *Евтаназия*: i.v. кокаин, последван от хероин.

Естери на ПАБК: Benzocaine, Procaine, Chloroprocaine, Oxybuprocaine, Proxymetacaine (Alcaine® – колир), Tetracaine (Dicain® – колир, fl. 0,5% 10 ml)

2. Амиди: Articaine, Bupivacaine, Cinchocaine, Emla® (lidocaine/prilocaine), Levobipuvacaine, Lidocaine, Mepivacaine, Prilocaine, Propipocaine, Ropivacaine

Ефектът на местните анестетици се засилва и удължава от съдосвиващи лекарства (адреналин, норадреналин, ефедрин, вазопресиновия дериват фелипресин), аналгетици, анксиолитици, общи анестетици.

Активността на местните анестетици намалява силно в кисела среда, при уремия, едновременно прилагане с глюкоза или калциеви препарати.

3. Основни видове местна анестезия в денталната практика

▲За получаване на **контактна (повърхностна) анестезия на устната лигавица** са подходящи *Lidocain 10% spray и Emla*® (lidocaine & prilocaine) – крем. Контактната анестезия на устната лигавица се използва за обезболяване на мястото преди забождане на иглата за осъществяване на инжекционна анестезия или при екстрахиране на млечни зъби с резорбирани корени.

▲**Инжекционните анестезии** (*терминална, проводна, интраосална, интралигаментарна и интрапулпарна*) се прилагат за обезболяване в областта на челюстните кости и зъбите.

а) При *терминалната анестезия* анестетикът се инфилтрира в областта на крайните окончания на нерва

б) При *проводната анестезия* анестетикът се въвежда около нервния ствол. За получаване на **проводна анестезия** преди зъбни екстракции, ампутация или екстирпация на зъбната пулпа в денталната практика се използват предимно препарати, съдържащи местни анестетици главно от групата на амидите – *артикаин, мепивакаин, лидокаин със или без вазоконстриктори* (адреналин, норадреналин, фелипресин). Много от тях се отпускат под форма на карпули (патрони, пълнители) с обем 1,7 или 1,8 ml и се инжектират с помощта на специални спринцовки *(Citoject и др)*.



❶ Карпулна спринцовка *Citoject* за интралигаментарна локална анестезия.
❷ Карпулна асипрационна спрнцовка за инфилтрационна анестезия (терминална и проводна).
❸ Карпулни игли за еднократна употреба за всички видове индикации.

в) При *интраосалната анестезия* въвеждането на анестетичния разтвор се прави в спонгиозата на костта.

г) При *интралигаментарната анестезия* впръскването на анестетика става в периодонталната цепнатина под налягане със специални спринцовки *(Citoject).*

д) Интрапулпарната анестезия се прилага директно в зъбната пулпа *след предварително обезболяване*, което да позволи поносимо и по-малко болезнено въвеждане на иглата и инжектиране на анестетика в зъбната пулпа.

4. Комбинирани препарати за локална анестезия в денталната практика: Alphacaine N® (articaine & epinephrine), Dentocaine® (articaine & epinephrine), Prilonest® (prilocaine/felypressin), Scandonest 2% special (mepivacaine & epinephrine), Ubistesin® (articaine & epinephrine), Ultracain D-S® (articaine & epinephrine), Ultracain D-S forte® (articaine & epinephrine), Xylestesin – A®

(lidocaine & epinephrine), Xylodren® (ампули 2% 2 ml със зелен, син и жълт надпис)

5. Местни анестетици с антисептици: Bebogel® (lidocaine & cetilpyridine), Babydent international® (бензокаин, екстракт от лайка), Calgel® (lidocaine & cetilpyridine – ПАВ), Dentinox N® (лидокаин и тинктура от лайка), Kamistad® (лидокаин, тимол, тинктура от лайка)

17. МЕДИАЦИЯ НА НЕРВНИТЕ ИМПУЛСИ В ЦНС

Аминокиселини с потискащо действие: GABA (ГАМК) и глицин. Бензодиазепинови и GABA-ергични рецептори

Аминокиселини с възбуждащо действие (аспартат и глутамат). Участие на глутамата в ексцитотоксичността и апоптозата

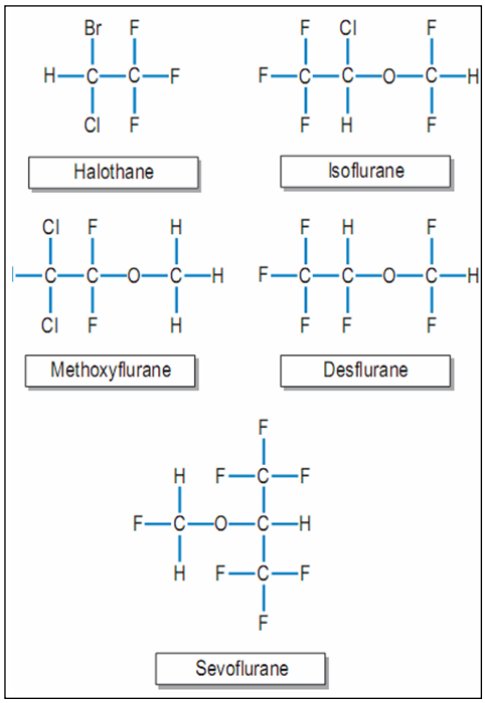
Патобиохимия на невро-дегенеративните заболявания (болест на Паркинсон, хорея на Huntington, болест на Alzheimer, латерална амиотрофична склероза, мултипленна склероза, ИМИ и съвременни терпевтични подходи

Опиоидергични рецептори (μ, κ , δ, ORL1 – opioid related like1)

Холинергични рецептори в ЦНС

Моноаминоергични рецептори: допаминергични, норадренергични (в locus coeruleus), серотонинергични и хистаминергични. Патобиохимия на шизофренията и афективните разстройства в настроението

18. ОБЩИ АНЕСТЕТИЦИ



❶ Инхалационни анестетици

Летливи течности: Aether anaestheticus (out of date), Desflurane, Isoflurane, Halothane (*Narcotan*® – fl. 150 g), Methoxyflurane, Sevoflurane. *Малигнена хипертермия* и други НЛР

Газове: Nitrous oxide (райски газ)

❷ Инжекционни анестетици

Инжекционни анестетици–хипнотици със слаб аналгетичен ефект: барбитурати (Methohexital), тиобарбитурати (Thiopental) и други (Etomidate, Propofol – свързва се с двете бета-субединици на $GABA_A$-рецептора)

Инжекционни анестетици–хипнотици с умерен аналгетичен ефект: Ketamine предизвиква *дисоциативна анестезия* (седация, амнезия, дисоциация, аналгезия; зависимост)

Бензодиазепини: Diazepam, Lorazepam, Midazolam

Опиоиди (със силен аналгетичен ефект): Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil. Невролептаналгезия (с фентанил и дроперидол)

Седативни селективни α_2-агонисти: Dexmedetomidine

19. СЪНОТВОРНИ И СЕДАТИВНИ ЛЕКАРСТВА

❶ Сънотворни лекарства (хипнотици)

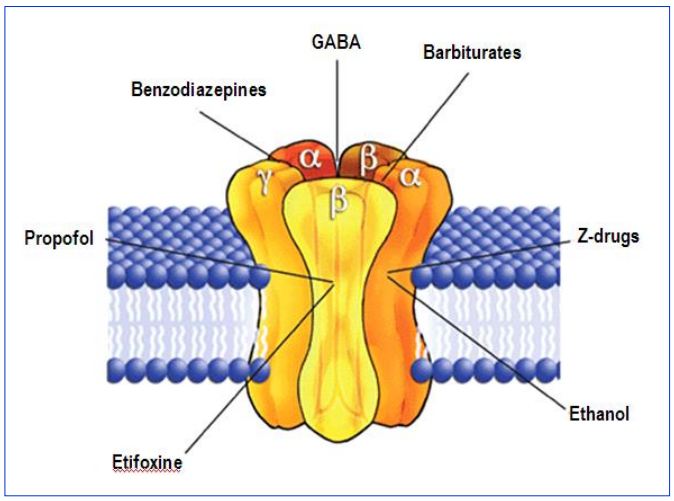
▲**Физиология на съня**

▲**Нефармакологични методи за лечение на безсънието**

▲**Бензодиазепини (еухипнотици):** Bromazepam ($t_{1/2}$ 20 h), Chlordiazepoxide, Cinolazepam (Gerodorm®), Diazepam, Flurazepam ($t_{1/2}$ > 40 h), Flunitrazepam ($t_{1/2}$ 15 h), Nitrazepam ($t_{1/2}$ 26 h, tab. 5 mg), Midazolam ($t_{1/2}$ 2 h), Triazolam ($t_{1/2}$ 3 h). Остро отравяне с бензодиазепини и лечението му с Flumazenil. Значение на плазмения полуживот за развитие на бензодиазепинова зависимост

▲**Бензодиазепиноподобни еухипнотици (Z-лекарства):** Zolpidem, Zopiclone

▲**H_1-блокери от I поколение:** Diphenhydramine, Promethazine



▲**Барбитурати**

а) с ултракратко-трайно действие: Methohexital, Thiopental (Thiopentone – USAN)

б) със средно продължително действие (out of date): Amobarbital, Cyclobarbital, Secobarbital

в) с продължително действие: Phenobarbital (СПП 51%, $t_{1/2}$ 96 h, amp. 10% 2 ml i.m.). Остро барбитурово отравяне. Барбитурова зависимост

▲**Фенотиазинови невролептици:** Thioridazine (в ниски дози)

▲**Пиперидиндиони:** Glutethimide. Барбитуратите, глутетимидът и мепробаматът (небензодиазепинов анксиолитик) трябва да се избягват при безсъние, защото имат висок потенциал за злоупотреба и са опасни при предозиране.

▲**Антагонисти на орексиновите рецептори в ЦНС:** Suvorexant (Belsorma®)

▲**Мелатонергични хипнотици**

Мелатонинови аналози, стимулиращи MT_1- MT_2-мелатонергичните (мелатонинови) рецептори: Ramelteon, Tasimelteon (при възрастни напълно незрящи)

ХД, съдържащи мелатонин: Melatonin Ambros® forte (SR tabl.) и др.

▲**Комбинирани синтетични хипнотици:** Reladorm® (cyclobarbital/diazepam)

▲**Фитопрепарати:** Benosen® (ХД), Dormiplant®, ReDormin®

❷ **Седативни лекарства**

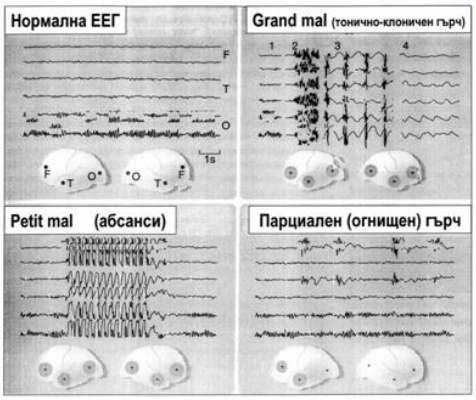
▲**Бромиди:** Calcii bromidum, Natrii bromidum. Бромизъм

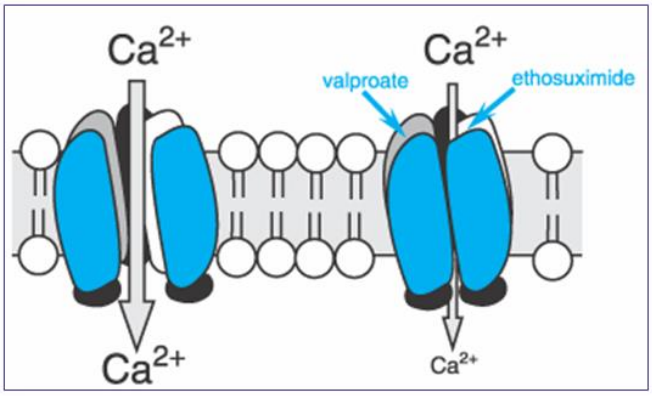
▲**Фитопрепарати:** Tinctura Valerianae, Validol®

▲**Растителни седативни дроги:** Folia Melissae (листа от маточина), Herba Leonuri (стрък от дяволска уста), Radix et flores Paeoniae (корен и цветове от червен див божур), Radix Valerianae, Strobuli Lupuli (шишарки от хмел)

▲**Комбинирани седативни препарати:** Bellergamin®, Eunervina®

20. АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКАРСТВА (АЕЛ)





❶ ***Експериментални модели и патобиохимия на епилепсията***
❷ ***Класификация на АЕЛ според химичната структура***



Пациент в опистотонус (grand mal – тонично-клоничен гърч)

▲**Карбоксамиди:** Carbamazepine (показан още при невропатична, вкл. постхерпетична болка); Oxcarbazepine

▲**Сукцинимиди:** Ethosuximide (Suxiep® – caps. 250 mg, при petit mal)

▲**Бензодиазепини:** Clonazepam, Clorazepate, Diazepam ($t_{1/2}$ 43 h, СПП 99%, amp. 0,5% 2 ml i.v./i.m. при ранен status epilepticus), Lorazepam, Nitrazepam

▲**Валпроати** (GABA-трансаминазни инхибитори): Natrii valproas (Depakin Chrono®)

Препарати	Grand mal	Status epilepticus	Petit mal (absence seizure)	Парциален (огнищен) гърч
Carbamazepine	++		противопоказан	+++
Clonazepam	+	+	++	
Diazepam		+		
Ethosuximide			+++	+
Lamotrigine	+++		+++	++
Lorazepam		+		
Midazolam		++		
Oxcarbazepine	++			+++
Phenobarbital	+	+++	противопоказан	
Phenytoin	+	+++	противопоказан	++
Topiramate	+			++
Valproic acid	+++		+++	++

▲**Хидантоини:** Phenytoin, показан и при дигиталисова интоксикация

▲**Барбитурати** (Phenobarbital – amp. 200 mg/2 ml i.m. при grand mal, status epilepticus и tetanus) **и техни аналози** (Primidone)

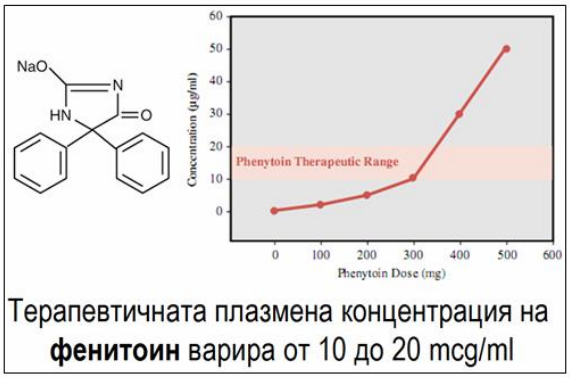
▲**Аналози на ГАМК, засилващи нейния биосинтез:** Gabapentin

▲**ГАМК миметици:** Tiagabine

▲**Хетерогенни антиконвулсанти:** Acetazolamide (карбоанхидразен инхибитор), Lamotrigine (намалява глутаматната екзоцитоза), Levetiracetam (Keppra®), Pregabaline (при парциални гърчове и невропатична болка), Topiramate, Vigabatrin

❸ ***Класификация на АЕЛ според основните електрофизиологични механизми на действие*** *(едно и също лекарство може да действа по няколко механизма)*

▲**Повишаване активността ГАМК** (основен инхибиращ невротрансмитер в главния мозък) и засилване мембранния пермеабилитет за ***хлорни йони***, което намалява невроналната възбудимост: бензодиазепини, барбитурати, валпроати, вигабатрин,



Терапевтичната плазмена концентрация на **фенитоин** варира от 10 до 20 mcg/ml

Фенитоинът има сатурационна (насищаема, неекспоненциална, линеарна) кинетика. Той екстензивно се хидролизира в черния дроб, като този процес се насища при дози, необходими за постигане на терапевтичния ефект (респ. при плазмени концентрации от 10 до 20 mcg/ml), след което по-нататъшното увеличаване на дозата предизвиква диспропроционално повишаване на неговата плазмнена концентрация и изисква плазмен мониторинг.

габапентин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, карбоанидразни инхибитори

▲**Намаляване на свързания с генерирането на АП пермеабилитет за *натриеви йони:*** валпроати, карбоксамиди, ламотрижин, хидантоини, топирамат

Ранен (начален) епилептичен статус	Lorazepam или Clonazepam, или Diazepam (10–20 mg i.v./4 min)
Проявен статус	Phenobarbital (10–20 mg/kg бавно i.v.) или Phenytoin i.v.
Резистентен епилептичен статус	Thiopental или Propofol, или Midazolam с интензивни грижи в пълен обем

▲**Намаляване на свързания с генерирането на АП пермеабилитет за калциеви йони:** валпроати, сукцинимиди, леветирацетам, прегабалин

▲**Инхибиране глутаматната екзоцитоза:** ламотрижин

❹ ***Класификация на АЕЛ според повлияване на CYP450***

▲*Ензимни индутори*: карбоксамиди, барбитурати, фенитоин

▲*Ензимни инхибитори*: валпроати

❺***Терапевтични подходи при епилепсия*** (фармакотерапевтични и алтернативни – неврохирургия и лазертерапия)

❻ ***Антиепилептична фармакотерапия и бременност***

21. АНТИМИГРЕНОЗНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Средства за лечение на остри пристъпи**

Агонисти на 5-HT$_{1D}$-рецепторите (триптани): Naratriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan

Парциални агонисти на алфа-адренергичните и 5-НТ-рецептори: Coffergamin® (coffeinum/ergotamine), Ergotamine

Неопиоидни аналгетици: Acidum acetylsalicylicum, Metamizole, Paracetamol



Антиеметици: Domperidone (Motilium®), Metoclopramide (Cerucal®)

❷ Средства за профилактика на мигрена

Неселективни блокери на 5-НТ$_{2A}$-рецепторите: Cyproheptadine, Iprazochrome, Pizotifen

Бета-блокери: Propranolol

Бета-1-блокери без ISA: Atenolol, Metoprolol

Калциеви антагонисти: Flunarizine

Трициклични антидепресанти: Amitrityline, Nortriptyline

Фитопрепарати с аналгетичен и противовъзпалителен ефект: Migrenon®, Phytodolor®

22. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦНС

❶ Ексцитотоксичност, оксидативен стрес и дегенеративни заболявания

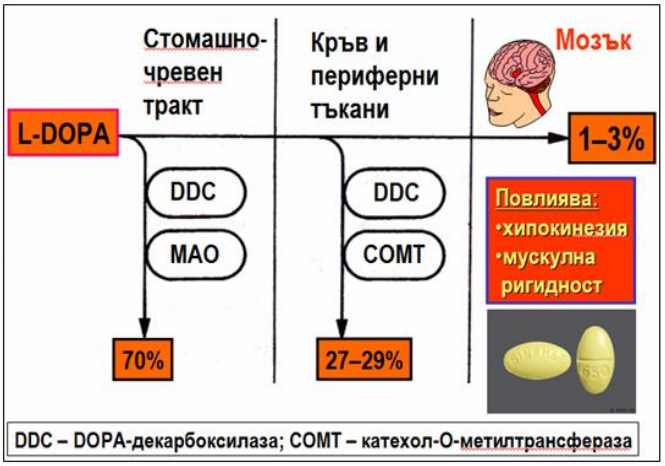
❷ Антипаркинсонови лекарства

▲*Исторически преглед (cura bulgara – Иван Раев)*

▲*Патобиохимия* на болестта на Parkinson – *дефицит на допамин* в екстрапирамидната система, контролираща тонуса на скелетната мускулатура

А. Централни допаминергични лекарства (повлияват *брадикинезията и ригидността*)





▲**Леводопа** (L-диоксифенилаланин) – преминава ХЕБ и в мозъка се декарбоксилира до кватернерния невротрансмитер допамин.

▲**Леводопа + инхибитор на извънмозъчната DOPA-декарбоксилаза:** Madopar® (levodopa/benserazide), Sinemet®

(levodopa/carbidopa), Duodopa® (levodopa/carbidopa) – интестинален гел, показан при тежки двигателни флуктуации и дискинезии

▲**МАО-В инхибитори:** Rasagiline, Selegiline

▲**СОМТ инхибитори:** Entacapone (инхибира пресинаптичното усвояването на допамин)

▲**Допаминергични агонисти:** а) *ерголиди* (получават се от *Secale cornutum*) – Bromocriptine, Dihydroergocryptine; б) *неерголиди (неерголини)*: Pramipexole, Ropinirole, Rotigotine (*Neupro® – TTS, трансдермална терапевтична система с контролирана перкутанна резорбция*)

Б. Централни М-холинолитици (повлияват тремора и хиперсаливацията – свръхпродукция на слюнка): *Biperiden (на зелена бланка)*, Trihexyphenidyl (Parkisan®). Народен лечител **Иван Раев** – българско лечение на паркисонизма през трийсете години на миналия век.

▲*Терапевтични подходи при болест на Паркинсон* (фармакотерапевтични и алтернативни)

❸ **Лекарства, прилагани при хорея на Huntington:** Clozapine, Fluphenazine, Galantamine

❹ **Лекарства, прилагани при болест на Alzheimer**

▲*Обратими блокери на холинестеразата*: Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, Tacrine

▲*Ноотропи*: Citicoline, Piracetam, Pramiracetam

❺ **Лекарства, прилагани при латерална амиотрофична склероза (ЛАС):** Riluzole

❻ **Лекарства, прилагани при мултиплена склероза**

▲*Болест-модифицираща терапия*: Interferon β-1b (Betaseron®), Interferon β-1a (Avonex®)

▲*Симптоматична терапия*: Carbamazepine, Diazepam, Baclofen, Bromocriptine

❼ **Лекарства, прилагани при исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)**

▲*Фибринолитици (в първите часове)*: Alteplase, Reteplase, Tenecteplase

▲*Ноотропи*: Citicoline, Piracetam (film-tab. 800 mg), Pramiracetam, Phezam (cinnarizine/piracetam)

▲*Обратими холинестеразни блокери*: Galantamine, Nivabex® (galantamine/vitamins)

▲*Церебрални вазодилататори:* калциеви антагонисти (Flunarizine, Nimodipine), Naftidrofuryl, Vinpocetin, фитопрепарати на G. biloba и/или женшен и др.

▲*Невропротектори*: Cerebrolysin® (съдържа нискомолекулни пептиди и аминокиселини)

▲*Тромбоцитни антагрегантни*: Aggrenox® (Dipyridamole/Aspirin®)

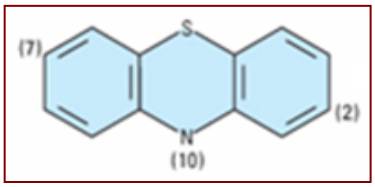
23. НЕВРОЛЕПТИЦИ

❶ **Психофармакологични лекарства – класификация**

❷ **Невролептици (антипсихотици)**

Патобиохимия на шизофренията. Невролептици – исторически преглед

▲**Типични (класически) невролептици** (централни D_2-блокери)



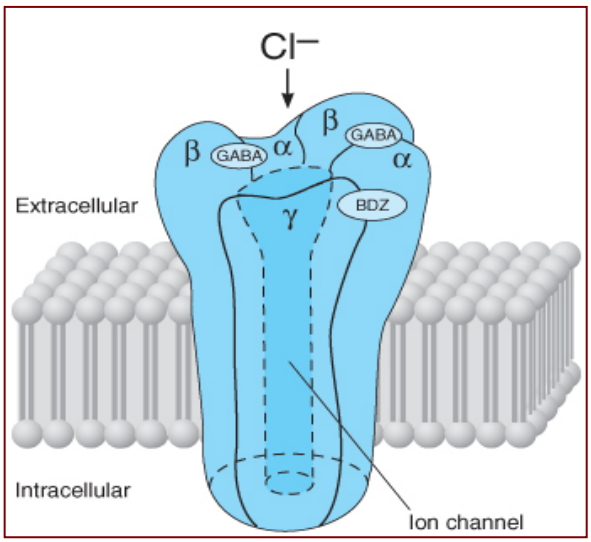
Фенотиазини с алифатна (Chlorpromazine, Levomepromazine, Periciazine), *пиперидинова* (Thioridazine) *и пиперазинова* (Fluphenazine – Moditen Depot® i.m. през 21 дни, Thioproperazine, Trifluoperazine) *странична верига* при азота. Малигнен невролептичен синдром и други НЛР

Бутирофенони: Droperidol, Haloperidol (amp. 5 mg/1 ml i.m.)

Дифенилбутилпиперидини: Penfluridol (Semap®), Pimozide (Orap®)

Тиоксантени: Chlorprothixene, Flupenthixol (Fluanxol Depot® i.m. през 14–21 дни)

▲**Атипични невролептици** (5-HT$_{2A}$-блокери и D$_4$-блокери)



Сулпириди: Levosulpiride (с антишизофренен и антидепресивен ефект), Sulpiride (с антишизофренен и анксиолитичен ефект)

Хетерогенни антипсихотици: Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Ziprasidone

24. АНКСИОЛИТИЦИ

❶ Бензодиазепини

Бензодиазепинови рецептори (асоциирани с двете алфа-субединици на GABA$_A$-рецептора): BZ$_1$ (свързани с познавателната памет и двигателната активност) и BZ$_2$ (свързани със съня). GABA$_A$-ергични рецептори и хлорен инфукс

Бензодиазепини с *анксиолитичен ефект (всички бензодазепини)*: Alprazolam, Bromazepam (Lexotan® – tab. 3 mg), Chlordiazepoxide, Diazepam, Lorazepam, Medazepam, Nordiazepam

Бензодиазепини с *еухипнотичен ефект*: Bromazepam, Chlordiazepoxide, Cinolazepam (Gerodorm®), Diazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Midazolam, Triazolam

Бензодиазепини с *антиепилептичен ефект*: Clonazepam, Clorazepate, Diazepam, Lorazepam, Nitrazepam

Бензодиазепини с *централен миорелаксиращ ефект*: Diazepam, Tetrazepam

Остро и хронично отравяне с бензодиазепини. *Конкурентни бензодизепинови антагонисти* (Flumazenil)

❷ **Небензодиазепинови анксиолитици:** Buspirone (парциален агонист на 5-HT$_{1A}$-рецепторите в мезолимбичната система), Etifoxine (свързва се с двете бета-субединици на GABA$_A$-рецептора), Hydroxyzine (H$_1$-блокери), Meprobamate, Propranolol (неселективен бета-блокер), SSRIs (при обсцесивно компулсивни заболявания, силен страх, паническо разтройство)

25. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АФЕКТИВНИ РАЗСТРОЙСТВА НА НАСТРОЕНИЕТО (тревожност, депресивност, приповдигнатост)

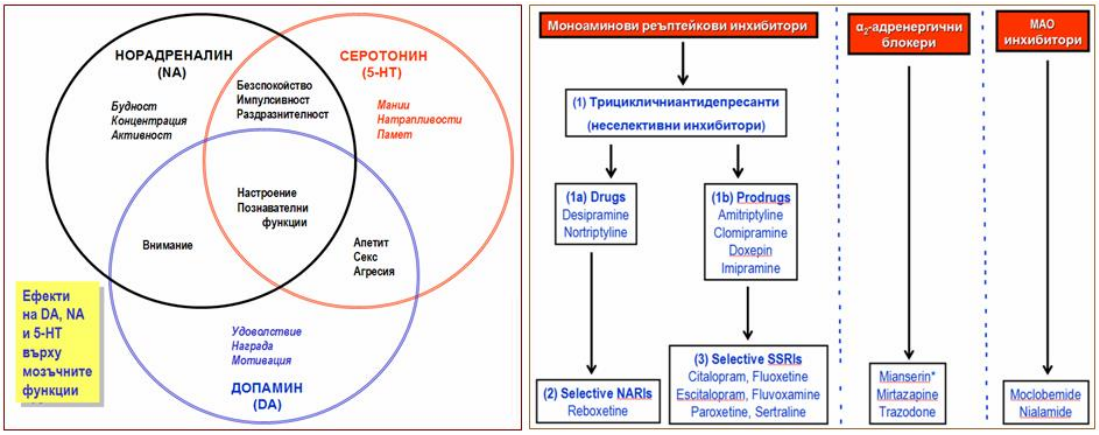
I. Антидепресанти

Епидемиология и патобиохимия (дефицит на биогенни моноамини) на депресиите

Краткотрайната реактивна или вторична депресия, *често срещана, се развива в отговор на действителни стимули (скръб, печал, военни, респ. природни или техногенни катастрофи) и др.*

Голямата (меланхолична или рекурентна) депресия е генетично обусловено биохимично раз-стройство*, при което пациентите са неспособни да изпитат обикновени приятни преживявания и не се справят с обичайни житейски събития.*

Маниако-депресивна психоза (циклофрения или депресия, свързана с биполярно афективно разстройство) *се проявява в две последователно развиващи се фази на депресия и мания.*



❶ Реъптейкови инхибитори на моноамини (DA, NA, 5-HT)

▲Неселективни реъптейкови инхибитори на NA и 5-HT (трициклични антидепресанти): Amitriptyline (предлекарство), Clomipramine, Desipramine, Imipramine (предлекарство), Nortriptyline

▲Селективни серотонинови реъптейкови инхибитори (SSRIs): Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine. *Серотонинов синдром* (хипертермия, мускулна ригидност, СС калапс)

▲Селективни реъптейкови инхибитори на норадреналин: Maprotiline, Reboxetine

▲ Селективни реъптейкови инхибитори на допамин и норадреналин: Bupropion

❷ Централни пресинаптични α_2-блокери (тетрациклични антидепресанти): Mianserine, Trazodone

❸ MAO инхибитори

▲Селективни обратими инхибитори на MAO-A: Moclobemide

▲Неселективни необратими MAO-A и MAO-B инхибитори: Nialamide (*синдром на сиренето – хиперонични кризи*)

❹ Мелатонергични антидепресанти: Agomelatine (Valdoxan®) – *агонист на MT_1- и MT_2-рецепторите и антагонист на пресинаптичнте 5-HT_{2C}-рецепторите* в ЦНС (при големи депресивни епизоди у възрастни)

❺ Фитоантидепресанти, съдържащи екстракти от *H. perforatum* (активна съставка *хиперфорин*): Esbericum®, Remotiv®. Ензимни индуктори

II. Антиманийни лекарства (стабилизатори на настроението)

❶ **При тежки маниакални състояния:** Chlorpromazine или Haloperidol (i.m.)

❷ **За профилактика на мания при циклофрения:** Lithium carbonate (p.o.)

26. ПСИХОСТИМУЛАНТИ. НООТРОПНИ ЛЕКАРСТВА. ПСИХОЗОМИМЕТИЦИ

❶ **Психостимуланти**

Метилксантини: Coffeinum (Caffeine) – зависимостта е много слаба (сънливост, отпадналост)

Фенилалкиламини (развитие на зависимост): Amphetamine, метамфетамин (II Световна война)

❷ **Ноотропни лекарства:** Piracetam, Pramiracetam

❸ **Психозомиметици: LSD$_{25}$** (предизвиква зрителни халюцинации и илюзии, но не води до зависимост), **марихуана** (= женските съцветия на някои видове коноп – Canabis indica и др.), които отделят капчици смола, състояща се от различни терпени, тетрахидриканбиноли други *канабиноиди)*, **хашиш** (получава се от канабис след неговата преработка), **псилоцибин** (триптаминов алкалоид със серотониноподобна структура, изолиран от използвани още от инките гъби от род *Psilocybe* от химика Алберт Хофман, синтезирал и LSD$_{25}$) и др.

❹ **Психотронни средства** (не са лекарства)

27. ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ (МОРФИНОМИМЕТИЦИ)

❶ **Основни видове болка и нейното фармакологично повлияване**

❷ **Опиоидни аналгетици (морфиномиметици)**

Исторически преглед. Papaver somniferum и *фенантренови*

НИВО НА АНАЛАГЕЗИЯ ➔➔	Супрасинално: мю-рецептори	Спинално: капа-рецептори	Периферно: делта-рецептори
Бета-ендорфини	+++	+++	+++
Енкефалини	+	не повлиява	+++
Динорфини	++	+++	+

алкалоиди на опия. *Опиоидергични рецептори* (μ, κ, δ, ORL1 – opioid related like1) и ендогенни опиоиди

Препарати от природен произход: Morphini hydrochloridum, Morphini sulfas (орална депо-форма с 12-часов аналгетичен ефект), Codeine (Methylmophine), Tinctura Opii, Tinctura anticholerica®

Полусинтетични производни: а) на морфина (Heroin, Ethylmorphine); *б) на кодеина* (Dextromethorphan – при суха кашлица, Dihydrocodeine орална депо-форма с 12-часов аналгетичен и антитусивен ефект, Hydrocodone, Oxycodone); *в) на тебаина* (Buprenorphine и Etorphine); *г)*

комбинирани препарати: Suboxone® (buprenorphine + naloxone, при сублингвално приложение налоксонът отслабва възможността за развитие на остри симптоми на отнемане) и Targin® (oxycodone + naloxone, при орална апликация налоксонът предотвратява констипиращия ефект на морфиномиметика).

Синтетични морфиномиметици: Alfentanil, Fentanyl (Durogesic TTS® – матрична система със 72-часов ефект: 25 mcg/h, 50 mcg/h и др.), Methadone (СПП 89%, $t_{1/2}$ 35 h), Nalbuphine, Pentazocine (парциален агонист/респ. непълен антагонист на мю-рецепторите и пълен агонист на капа-рецепторите), Pethidine (Lydol® – amp. 100 mg/2 ml s.c/i.m), Sufentanil, Tramadol (агонист на капа-рецепторите и инхибитор на невроналния реъптейк на NA и 5-HT)

Невролептична аналгезия (Fentanyl & Droperidol)

Според тяхната терапевтична ефективност морфиномиметиците се разделят на: а) слабо ефективни (показани при лека и умерена болка) – *Codeine, Dihydrocodeine, Nalbufine, Oxycodone и Pentazocine;* б) високоефективни (показани при силна болка) – *Buprenorphine, Dextropropoxyphene, Fentanyl, Methadone, Morphine, Pethidine (Meperidine – USAN), Sufentanil и Tramadol.*

❸ Опиоидна интоксикация

Остро отравяне с морфин. Конкурентни антагонисти на морфина: пълни (Naloxone, Naltrexone) и парциални (Nalorphine)

Хронично отравяне с опиоиди. Морфино- и хероиномания. Фетален абстинентен синдром

28. НЕНАРКОТИЧНИ (АНТИПИРЕТИЧНИ) АНАЛГЕТИЦИ. НСПВЛ

❶ Патогенетична роля на COX и цитокините във възпалителната реакция

❷ Неопиодни (антипиретични) аналгетици

Анилини (COX-3 инхибитори): Paracetamol (tab. 500 mg), Propacetamol

Някои пиразолони (COX-3 инхибитори): Metamizole (Analgin®: tab. 500 mg) + спазмолитичен ефект; Propyphenazone (влиза в състава на Saridon®).

Аналгетици, отварящи селективно невроналните калиеви канали: Flupiritine

Аналетици за интратекална инфузия, блокиращи калциевите канали от N-тип: Ziconotide

НСПВЛ в по-ниски дози: Aspirin®, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, COX-2 инхибитори

Комбинирани аналгетични препарати: *с предимно аналгетичен ефект* (Coldrex®, Excedrin®, Maxgrip®, Paracofdal®, Saridon®, Sedalgin Neo®), *с аналгетичен и антипиретичен ефект* (Benalgin®, Efferalgan vit. C®, Fervex®), *с аналгетичен и спазмолитичен ефект* (Spamalgon®)

Фитопрепарати с аналгетичен и противовъзпалителен ефект: Boswellin™, Migrenon®, Phytodolor®

❸ Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)

▲Производни на киселини (неселективни COX-1/COX-2 инхибитори)**:** *салицилова* (Acidum acetylsalicylicum – Aspirin®), *фенилоцетна* (Diclofenac), *индолоцетна* (Indometacin, Sulindac), *пропионова* (Aceclofenac, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxene) и

енолова (Meloxicam – *предимно* COX-2 инхибитор; Piroxicam, Piroxicam beta-cyclodextrin – prodrug), Tenoxicam). Vimovo® (naproxen & esomeprazole). Остра салицилова интоксикация. Синдром на Рей. Стомашно-чревна, респираторна и нефротоксичност на НСПВЛ

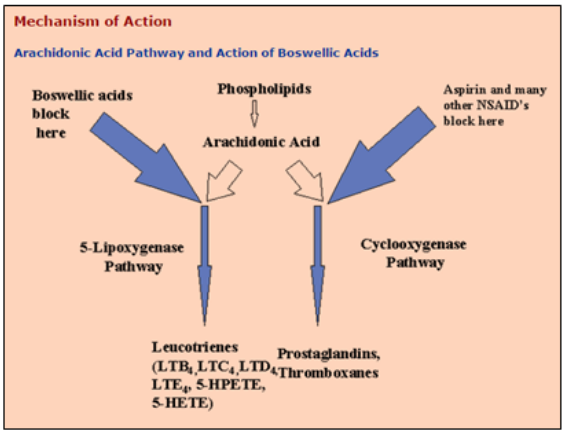
▲**Бутилпиразолидиндиони** (неселективни COX-1/COX-2 инхибитори): Oxyphenbutazone, Phenylbutazone. Ограничено значение (поради тежки НЛР)

▲**Пиразолони** (с изключение на метамизол са неселективни COX-1/COX-2 инхибитори): Aminophenazone (хематотоксичен), Phenazone, Propyphenazone

▲ **COX-2 инхибитори**

а) Селективни COX-2 инхибитори (*коксиби*): Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib; Rafecoxib и Valdecoxib (забранени за употреба поради увеличаване склонността към инфаркти и инсулти). Аналгетична и противовъзпалителна активност. Кардиотоксичност и фертилитетна токсичност.





б) Преференциални COX-2 инхибитори (по Tripathi, 2008)

- *Оксиками*: Meloxicam (tab. 15 mg)
- *Други*: Nabumetone, Nimesulide (с ограничени показания поради хепатотоксичност)

Краткосрочно (3 до 5 дни) приложение в ревматологията и денталната медицина под защитата на протонни инхибитори или H_2-блокери

❹ **Локални дентални препарати, съдържащи НСПВЛ**

Benzydamine (Tantum Verde P® – таблетки за смучене без захар, по 3 mg). **Ginvasin®** – гел, съдържащ танинов екстракт от *листа на смрадлика (Folia Cotini)*, троксевазин и индометацин. **Nifluril gingival®** – гел, съдържащ 3% глицинамид на *нифлумовата киселина (НСПВЛ) и 0,2% хлорхексидин (ПАВ)*. **Dicloral®** – перорален разтвор на *диклофенак* с концентрация 7,4 mg/ml 200 ml. **Indextol®** (oleandomycin/indometacin/dexamethasone) – *орално-мукозна паста* 5 g.

❺ **Ревулзивни и локални противовъзпалителни лекарства** (показани при контузии, артралги, миалгии, лубалгии и др.).

Ben-Gay®, Finalgon®, Diclac® (Diclofenac), Fastum® (Ketoprofen), Methylii salicylas®, Oleum Terebinthinae rectificatum, Reparil®, Revulsan®, Spiritus camphoratus, Spiritus Sinapis

29. АНТИРЕВМАТОИДНИ ЛЕКАРСТВА

❶ Противовъзпалителни лекарства

Те често облекчават състоянието на пациента, но не забавят неговата прогресия. Имат значителни стомашно-чревни и други НЛР.

▲НСПВЛ: Diclofenac, Celecoxib (за краткотрайно лечение), Ibuprofen, Piroxicam и др.

▲ГКС: Prednisone, Methylprenisolone, Betamethasone и др.

❷ Болест модифициращи антиревматоидни лекарства (БМАРЛ)

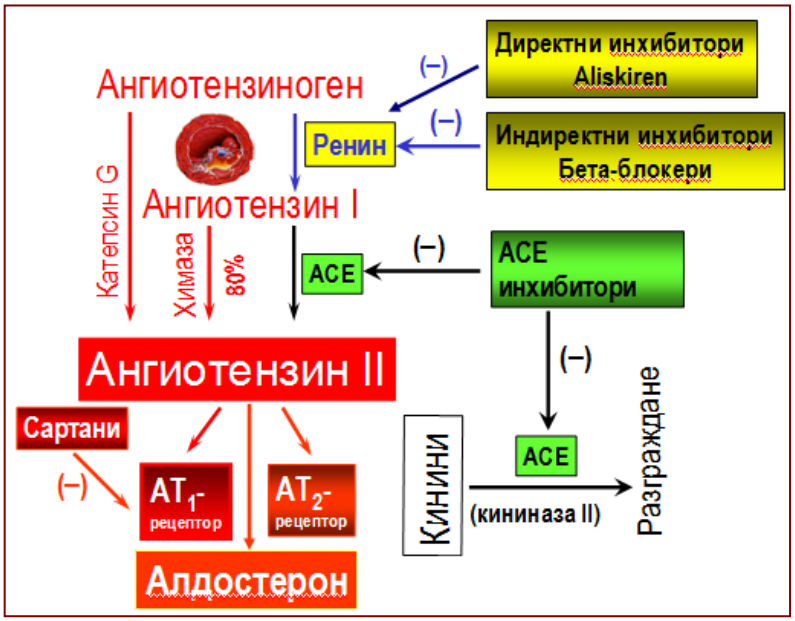
Разделят се на конвенционални и биологични. Те забавят прогресията на заболяването.

а) Конвенционални БМАРА: Methotrexate (приема се като златен стандарт и първи избор), Leflunomide (инхибитор на пиримидиновия синтез), Chloroquine, Hydroxychloroquine, Sulfasalazine.

б) Биологични БМАРЛ: инхибитори TNF-α (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab), интерлевкинови инхибитори (Anakinra – инхибитор на IL-1, Tociclizumab – IL-6), селективни ингибитори на Янус киназите (JAK kinases) – Tofacitinib.

30. ЛЕКАРСТВА, ДЕЙСТВАЩИ ВЪРХУ РЕНИН-АНГИО-ТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА (РААС)

❶ ACE инхибитори (повишават плазмената ренинова активност; имат предимно уринна екскреция): Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril (tab. 10 mg), *Fosinopril (жлъчна и уринна и екскреция в еднаква степен)*, Lisinopril, Perindopril (Prestarium® – tab. 5 mg), Ramipril, Trandolapril. Идентичност на ангиотезин-I-конвертазата с кининаза II. Фармако- и токсикодинамика (тератогенни и други НЛР).

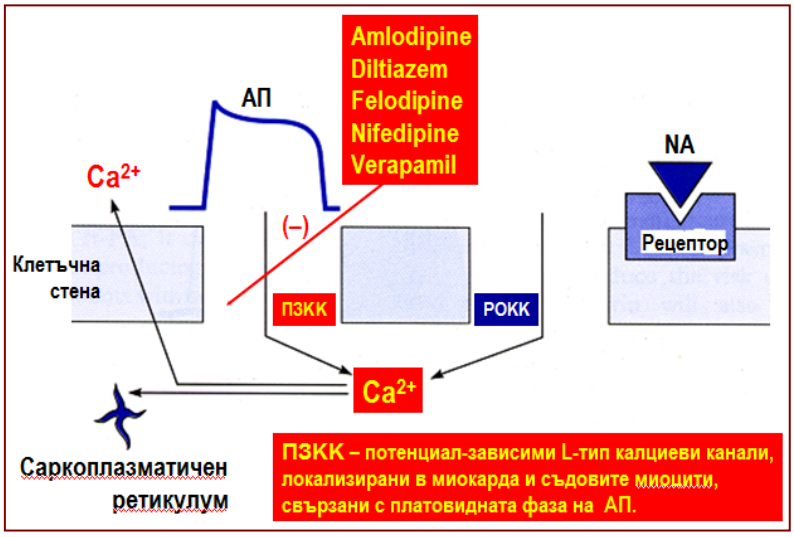


Основни показания: сърдечна недостатъчност, АХ, ИБС, ЗД, атеросклероза.

❷ Блокери на AT_1-рецепторите (сартани): Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan (Diovan® – film-tab. 80 mg). Фармакодинамика. Предимства и недостатъци в сравнение с ACE инхибиторите

❸ Директни ренинови инхибитори: Aliskiren (не повишава плазмената ренинова активност)

❹ Индиректни инхибитори на рениновия биосинтез: бета-блокери (блокират β_1-рецепторите в ЮГА)



31. КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ (БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ)

❶

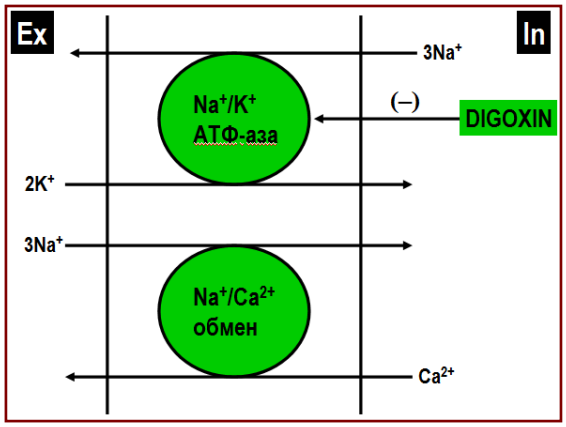
Дихидропиридини (могат да повишават барорецепторната чувствителност и да предизвикват тахикардия, особено нифедипин): Amlodipine (Tenox® – tab. 5 mg), Felodipine, Lacidipine, Lercarnidipine, Nicardipine, Nifedipine (депо-форми, без флуктуации в плазмените нива), Nisoldipine, Nitrendipine

❷ **Бензотиазепини:** Diltiazem (депо-форми). Фармакодинамика и НЛР (кардиодепресивен ефект)

❸ **Фенилалкиламини:** Verapamil (депо-форми). Фармакодинамика и НЛР (кардиодепресивен ефект; констипация в около 8%, хеморагичен гингивит)

❹ **Церебрални вазодилататори:** Cinnarizine, Flunarizine, Nimodipine

32. СЪРДЕЧНИ ГЛИКОЗИДИ



❶ **Сърдечни гликозиди (СГ):** исторически преглед, растителни източници (D. purpurea, D. lanata, Strophanthus Kombe, Convallaria majalis), химичен състав (глюкон, аглюкон), механизъм на действие (блокиране на магнезий-активируемата мембранна натриево-калиева аденозинтрифосфатаза), кардиални и екстракардиални ефекти, основни показания и НЛР

❷ **Дигиталисови СГ:** Digoxin (СПП 25%, $t_{1/2}$ 40 h), Digitoxin ($t_{1/2}$ 168 h)

❸ **Дигоксинови производни:** Acetyldigoxin (Lanatilin® – tab. 200 mcg), Methyildigoxin

❹ **Строфантови СГ:** Strophantin G (бавно i.v.)

33. ДИУРЕТИЦИ

❶ **Салидиуретици (тиазиди и техни аналози)**

Тиазиди: Hydrochlorothiazide (Dehydratin neo® – tab. 25 mg)

Тиазидни аналози: Chlorthalidone (Saluretin® – tab. 100 mg), Clopamide

Метаболонеутрални вазодилатативни салуретици: Indapamide (Tertensif SR®)

❷ **Бримкови (мощни) диуретици:** Bumetanide, Furosemide (amp. 20 mg/2 ml i.m.), Torsemide

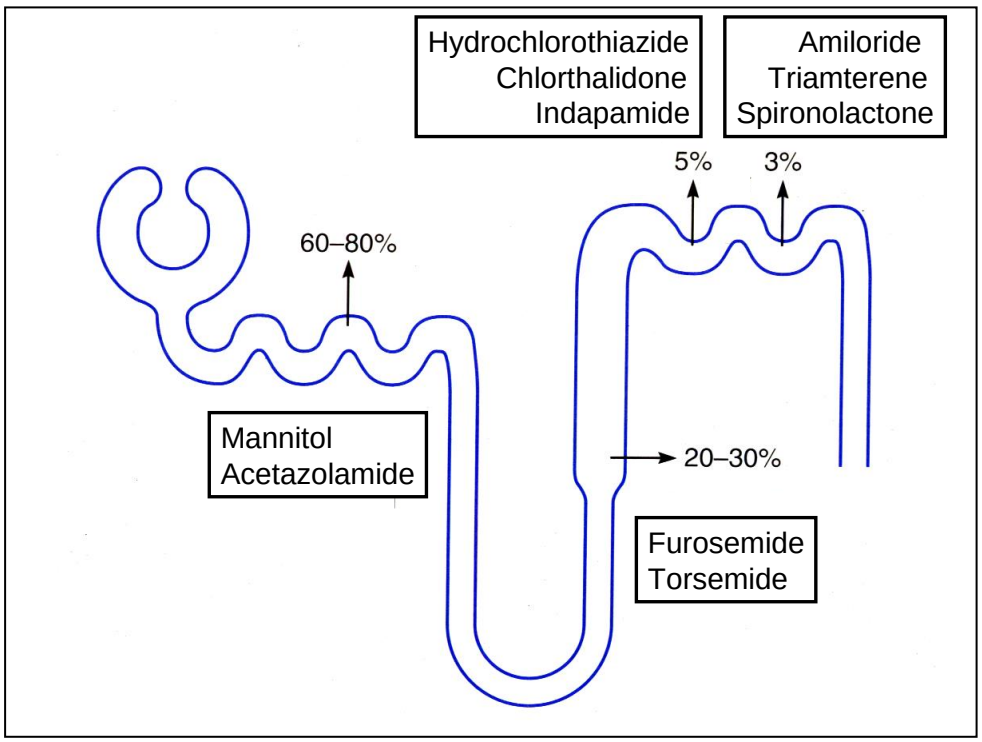
❸ **Осмотични диуретици:** Mannitol

❹ **Калий-съхраняващи диуретици**

Конкурентни антагонисти на алдостерона: Spironolactone

Блокери на амилорид-чувствителните натриеви каналчета: Amiloride, Triamterene

❺ **Комбинирани диуретици:** Diuretidin® (triamteren/hydrochlorotiazide)



❻ **Карбоанхидразни инхиби-тори:** Acetazolamide

❼ **Фитопрепарати:** Rowatinex®, Neorenal® (ХД), Urinal® (ХД)

❽ **Растителни дроги**

▲*С предимно диуретичен ефект:* Fructus Apii – плод от целина, Fructus Petroselini – плод от магданоз, Radix Levistici – корен от девисил, Stigmata Maydis – коса от царевица, Stipites Cerasorum – дръжки от вишневи листа

▲*С диуретичен и уроанти-септичен ефект:* Folia Uvae ursi – листа от мечо грозде, Folia Vitis – листа от червена боровинка

▲*С диуретичен и уролито-литичен ефект:* Radix Rubiae – корен от брош, Herba Equiseti – стрък от полски хвощ, Herba Polygoni – стрък от пача трева

34. ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

I. Основни фармакотерапевтични групи лекарства

❶ **Лекарства, намаляващи пред- и следнатоварването на сърцето**

АСЕ инхибитори: Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Trandolapril

AT_1-блокери (ангиотезнин-1-рецепторни блокери): Candesartan, Losartan, Valsartan

Неорганични нитрати: Sodium Nitroprusside (при свързана с АХ сърдечна недостатъчност)

❷ **Лекарства, намаляващи предимно преднатоварването на сърцето**

Салидиуретици: Chlorthalidone, Hydrochlorothiazide

Бримкови диуретици: Bumetanide, Furosemide, Torsemide

Органични нитрати: Glyceryl trinitrate, Isosorbide dinitrate (Kardiket retard®) , Isosorbide-5-mononitrate (Olicard 40 retard®)

❸ **Лекарства, намаляващи следнатоварването на сърцето**

Препарати с алфа- и бета-блокираща активност: Carvedilol, Labetalol

Постсинаптични α_1-блокери: Prazosin

Нормофрекфентни дихидропиридинови калциеви антагонисти: Amlodipine, Felodipine

❹ **Антагонисти на алдостерона:** Eplerenone, Spironolactone

❺ **Миокардни стимуланти (кардиотоници)**

Дигиталисови СГ: Digoxin (СПП 25%, $t_{1/2}$ 40 h), Digitoxin ($t_{1/2}$ 168 h)

Дигоксинови производни: Acetyldigoxin (Lanatilin® – tab. 200 mcg), Methyldigoxin (Lanitop®)

Строфантови СГ: Strophantin G (i.v.)

Инхибитори на фосфодиестераза III (инодилататори): Amrinone, Enoximone, Milrinone

Кардиотонични бета-1-адреномиметици: Dobutamine, Dopamine

Калциеви сензитайзери (повишават чувствителността на тропонин С към Ca^{2+}): Levosimendan – за краткотрайно (до 24 h) i.v. инфузионно лечение на остро декомпенсирана тежка ХСН

❻ **Бета-блокери** (при компенсирана ХСН): Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol

❼ **Метаболотропни кардиопротектори:** Trimetazidine (Preductal MR®), калиеви и магнезиеви соли, Levocarnitine (ХД), CardioSupport® (ХД), Coenzyme Q_{10} (ХД)

II. Лекарства за лечение предимно на застойна (конгестивна) хронична недостатъчност

❶ Лекарства, повлияващи РАС

❷ SACUBITRIL & VALSARTAN: *р.о. при ХСН с намалена фракция на изтласкване*

❸ Салидиуретици и бримкови диуретици

❹ Конкурентни антагонисти на алдостерона

❺ Сърдечни гликозиди

❻ Бета и алфа-блокери

❼ Бета-блокери

❽ Органични нитрати (изосорбид-динитрат, изосорбид-5-мононитрат)

❾ Постинаптични алфа-блокери

❿ Метаболотропни кардиопротектори (+ *рибна диета*)

⓫ Калциеви сензитайзери

III. Лекарства за лечение предимно на остра сърдечна недостатъчност

❶ Инхибитори на фосфодиестераза III

❷ Кардиотонични бета-1-адреномиетици

❸ Органични нитрати (глицерилтринитрат sub linguam и i.v. инфузионно)

❹ Неорганични нитрати и др.

35. АНТИАРИТМИЧНИ (АНТИДИСРИТМИЧНИ) ЛЕКАРСТВА

Йони	Движение на йоните	Фази на акционния потенциал (АП)
Na^+	Инфлукс	0 (рязко настъпваща деполяризация)
K^+	Ефлукс	1 (бърза начална реполяризация)
Ca^{2+} и Na^+	Инфлукс	2 (плато или бавна реполяризация)
K^+	Ефлукс	3 (крайна реполяризация)
Na^+	Инфлукс	4 (спонтанна деполяризация)

I. Антитахикардични и антитахиари-тмични лекарства

❶ Мембраностабилизиращи лекарства (клас I)

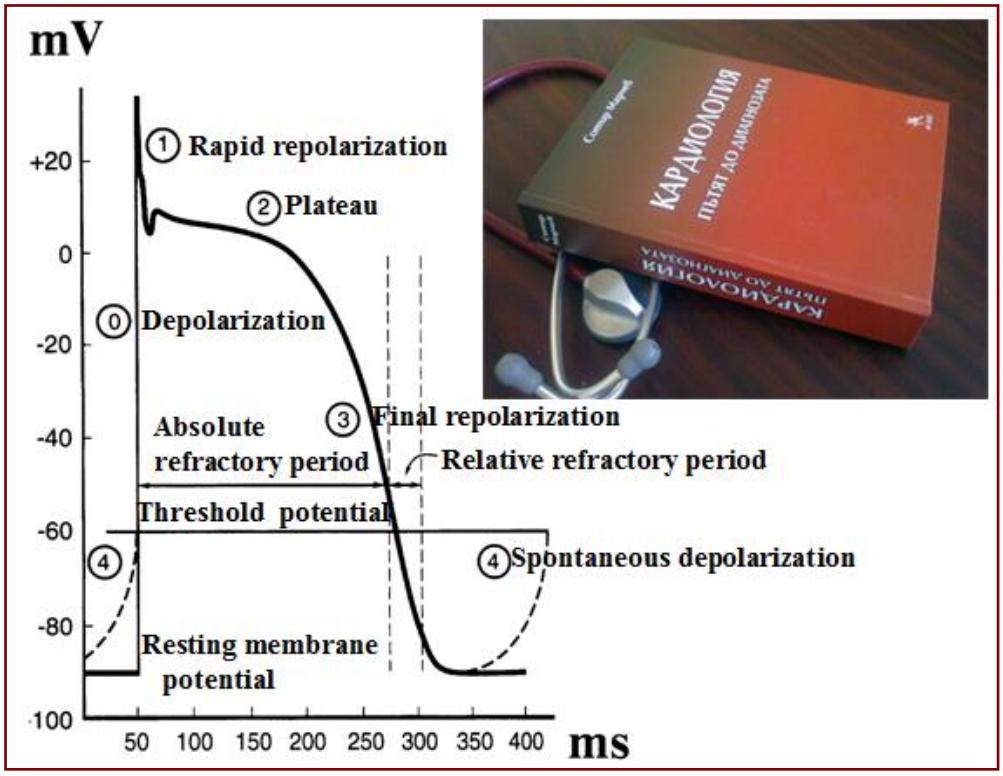
Хинидиноподобни лекарства (клас IA): Ajmaline, Quinidine (Chinidine), Detajmium, Disopyramide, Procainamide

Лидокаиноподобни лекарства (клас IB): Lidocaine (amp. 100 mg/10 ml), Mexiletine, Phenytoin

Мембраностабилизиращи лекарства от клас IC: Propafenone, Tocainide

❷ Бета-блокери (клас II): Acebutolol, Atenolol, Esmolol, Landiolol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Propranolol

❸ Амиодароноподобни лекарства (клас III): Amiodarone (tab. 200 mg, $t_{1/2}$ 20–100 дни), Bretylium, Dronedarone (амиодаронов аналог,



ефективен при предсърдно мъждене), Sotalol

❹ **Калциеви антагонисти (клас IV):** Diltiazem, Verapamil

❺ **Селективни инхибитори на AV проводимост**

а) Лекарства, отварящи калиевите канали и блокери на калциевия инфлукс (с краткотраен ефект): Adenosine

б) Дигиталисови СГ (с продължителен ефект): Acetyldigoxin, Digitoxin, Digoxin, Methyildigoxin

II. ААЛ, ускоряващи проводимостта (антибрадикардични и антибрадиаритмични лекарства)

М-холинолитици: Atropine

Неселективни бета-адреномиметици: Isoprenaline, Orciprenaline

Непреки адреномиметици: Ephedrine

III. Лекарства, прилагани при калиев и/или магнезиев дефицит

Калиеви соли: Kalii chloridum, Kalinor®

Магнезиеви соли: Magnerot®, Upsavit Magnesium®

Калиеви и магнезиеви соли: Pamaton®, Panangin®

IV. Модифицирана клинична класификация на антитахиаритмичните лекарства

I група (забавят проводимостта в AV възел, ефективни при SV тахиаритмии): Adenosine, Diltiazem (i.v.), Esmolol, Landiolol, Verapamil

II група (повлияват предимно камерни тахиаритмии): Lidocaine, Mexiletine, Procainamide, Propafenone, Phenytoin, Tocainide

III група (повлияват надкамерни и камерни тахиаритмии): Ajmaline, Amiodarone, Chinidine, Disopyramide, Dronedarone, бета-блокери

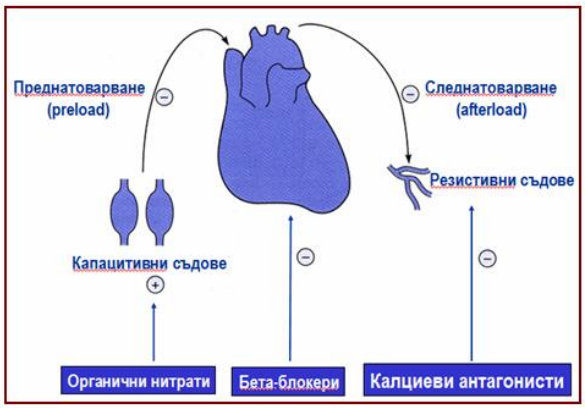
V. Алтернативни методи за лечение на тахиаритмии: катетърна радиофрекфентна аблация, електрическа дефибрилация, пейсмейкър

36. АНТИСТЕНОКАРДНИ (АНТИАНГИНОЗНИ) ЛЕКАРСТВА

❶ **Донори на NO**

Органични нитрати (непреки донори): Glyceryl trinitrate (Nitroglycerin® – ling. 0,5 mg, Nitrolingual spray®, Perlinganit® i.v. инфузия), Isosorbide





dinitrate (Isodinit® – tabl. 20 mg, Isoket® – ling. 5 mg, Kardiet® – tab. 20 mg), Isosorbide-5-mononitrate (Olicard 40 retard® – tab. 40 mg с 12-часов ефект), Pentaerithrityl tetranitrate

Сиднонимини (преки донори): Molsidomine

❷ **Бета-блокери**

Селективни β_1-блокери: Acebutolol, Atenolol (tab. 50 mg), Bisoprolol (Bisogamma® – film-tab. 5 mg)

Celiprolol, Metoprolol (Betaloc Zok®)

Неселективни β-блокери: Bopindolol, Oxprenolol, Pindolol, Propranolol, Timolol

Препарати с алфа- и бета-блокираща активност: Carvedilol, Labetolol

❸ **Калциеви антагонисти**

Дихидропиридини: Amlodipine (Tenox® – tab. 5 mg с 24-часов ефект), Felodipine, Nifedipine и др. при стабилна стенокардия, ангина на Принцметал или АХ.

Бензотиазепини: Diltiazem

Фенилалкиламини: Verapamil

❹ **Селективни If-инхибитори:** Ivabradine (инхибира смесените Na^+/K^+ канали в SA възел)

❺ **Метаболотропни кардиопротектори:** Trimetazidine, калиеви и магнезиеви соли, Levocarnitine (ХД), CardioSupport® (ХД), Coenzyme Q_{10} (ХД)

❻ **АСЕ инхибитори:** Enalapril, Perindopril, Ramipril и др.

❼ **Фитопрепарати:** Tinctura Crataegi oxyacanthae (тинктура от глог)

❽ **Адювантни лекарства:** Ranolazine (блокира натриевия и калциевия миокарден инфлукс), тромбоцитни антиагреганти, анксиолитици (интермитентно) и др.

❾ **Алтернативни методи:** ангиопластика, коронарен байпас, регенеративна медицина

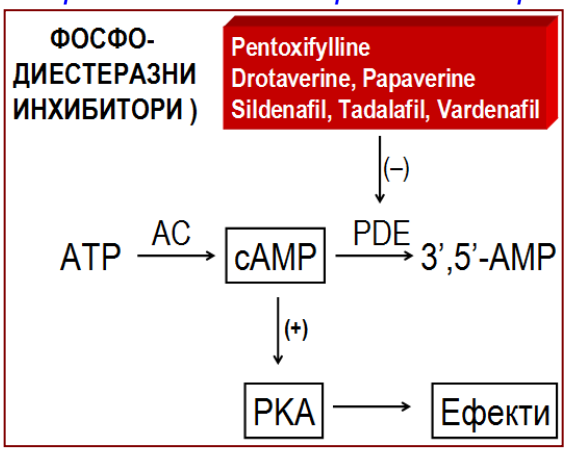
37. ПЕРИФЕРНИ ВАЗОДИЛАТАТОРИ

❶ **Алфа-адренергични блокери**

Неселективни алфа-блокери: алкалоиди на *Secale cornutum* (Ergotoxine), полусинтетични производни (Dihydroergotoxine, Dihydroergotamine), синтетични препарати (Nicergoline, Phentolamine, Yohimbine)

Селективни постсинаптични α_1-блокери: Doxazosin, Prazosin, Terazosin

Уроселективни алфа-1А-блокери: Alfosuzin, Doxazosin, Tamsulosin



❷ **Фософодиестеразни инхибитори**

▲**Неселективни фосфодиестеразни инхибитори**

Метилксантини: Pentoxyfilline

Папаверин и аналози: Drotaverine (No-Spa forte® – tab. 80 mg), Papaverine

▲**Селективни инхибитори на PDE5:** Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

❸ **Простагландинови аналози** (аденилатциклаз-ни активатори): Alprostadil (PGE_1), Iloprost (PGI_2)

❹ **Фитопрепарати:** Extractum Ginkgo bilobae (донор на NO), DoraLife® (билкова паста)

❺ **Хистаминови аналози:** Betahistine

❻ **Блокери на 5-HT$_2$-рецепторите:** Naftidrofuryl (Dusodril® – tab. 100 mg)

❼ **Церебрални вазодилататори**

Калциеви антагонисти: Cinnarizine, Flunarizine, Nimodipine

Комбинирани препарати: Phezam (cinnarizine/piracetam)

Фосфодиестеразни инхибитори: Bencyclan, Pentoxyfilline

Фитопрепарати, донори на NO: Extractum Ginkgo biloba

Неселективни α-блокери: Nicergolin

Блокери на 5-HT$_2$-рецепторите: Naftidrofuryl

Антиоксидантни вазодилататори: Vinpocetine (Cavinton® – tab. 5 mg)

38. ВАЗО (АНГИО) ПРОТЕКТОРИ

❶ **Капиляротонични лекарства**

Фитопрепарати: Dr. Theiss venen®

Синтетични препарати: Calcium dobesilate (Dicynon®), Etamsylate (Doxium®)

Комбинирани препарати: Peflavit C®, Rutascorbin®

❷ **Венотонични лекарства**

Фитопрепарати: Endotelon®, Escalar®

Биофлавоноиди и техни производни: Detralex®, Troxerutin®

Комбинирани препарати: Ginkgo fort®, Indovasin®, Phlebescin®, Varixinal® (ХД)

❸ **Венотонични и антифлебитни препарати**

Хепаринови препарати (при повърхностни тромбофлебити): Heparoid®, Lioton-1000 gel®

Хепариноподобни препарати: Hialuronidase

НСПВЛ за локално приложение: Benzydamine (Tantum®), Indometacin

❹ **Антихемороидални лекарства:** Detralex®, Doxiproct®, Procto-Glyvenol®, Ultraproct®

39. АНТИДИСЛИПИДЕМИЧНИ (АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ) ЛЕКАРСТВА

3,4–5,2 mmol/l	нормални нива	контрол през 5 г.
5,2–6,2 mmol/l	гранично високи нива	без рискови фактори: контрол през 1 год., плюс диета. при наличие на ибс и/или рискови фактори: анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия.
> 6,2 mmol/l	високи нива	контрол през 6–8 мес. с анализ на липидния статус, диета и антидислипидемична терапия.

❶ **Препарати, потискащи синтеза на холестерол и липопротеини**

а) Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статини): Atorvastatin (Sortis® – film-tab. 40 mg), Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin (Crestor®), Simvastatin. НЛР

б) Фибрати (потискат липолизата в адипоцитите): Ciprofibrate, Clofibrate, Fenofibrate, Gemfibrozil

в) Никотинова киселина: Niacin (Vitamin B$_3$)

❷ **Препарати, ускоряващи метаболизма на холестерол и липиди**

а) Йонообменни смоли: Colestipol, Colestyramine (Cholestyramine)

Фитопродукти: Pectin, Pectivit C active® (pectin/vitamin C)

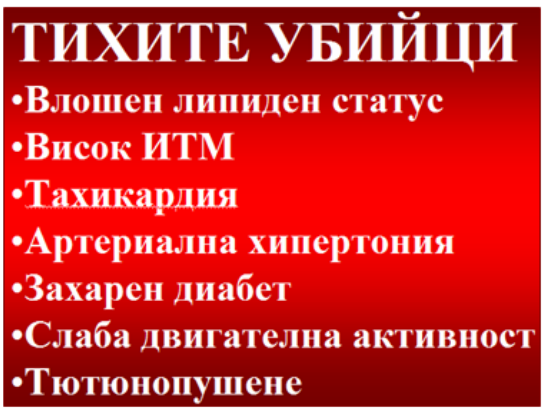
❸ **Инхибитори на чревната резорбция на холестерол:** Ezetimibe

❹ Хранителни добавки, съдържащи полиненаситени есенциални омега-3-мастни киселини: Escimo-3®, Oleum Lini (Flax oil), Omacor®, OmegaPrim®, Vitaslim health® (съдържа омега-3-мастни киселини, извлечени от от дълбоководни скариди)



40. АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА





❶ **Лекарства, действащи върху РААС**

АСЕ инхибитори: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril (tab. 10 mg), Fosinopril, Lisinopril, Perindopril (Prestarium® – tab. 5 mg), Ramipril, Trandolapril

Блокери на AT_1-рецепторите (сартани): Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan (Lorista® – film-tab. 50 mg), Telmisartan, Valsartan (Diovan®)

Директни ренинови инхибитори: Aliskiren (непредизвиква хиперкалиемия)

❷ Лекарства, намаляващи повишения симпатиков тонус

Селективни β_1-блокери, освобождаващи NO: Nebivolol (Nebilet® – tab. 5 mg)

Селективни β_1-блокери: Acebutolol, Atenolol (tab. 50 mg), Betaxolol, Bisoprolol (Bisogamma® – film-tab. 5 mg, Concor®), Celiprolol, Metoprolol

Неселективни β-блокери: Oxprenolol, Pindolol, Propranolol

Бета-блокери с ISA (парциални агонисти): Acebutolol, Celiprolol, Oxprenolol, Pindolol

Препарати с бета- и алфа-блокираща активност: Carvedilol, Labetalol

Селективни постсинаптични α_1-блокери: Doxazosin, Prazosin, Terazosin, Urapidil

Неселективни α_1-блокери: Phentolamine (при хипертонични кризи), Phenoxybenzamine

Блокери на периферните адренергичните неврони: Guanethidine, Reserpine

Агонисти на имидазолиновите I_1-рецептори: Moxonidine, Rilmenidine

Агонисти на централните пресинаптични α_{2a}-адренорецептори: Clonidine, Methyldopa

❸ Калциеви антагонисти (блокери на калциевите канали)

Дихидропиридини: Amlodipine (Tenox® – tab. 5 mg), Felodipine, Lacidipine, Lercarnidipine, Nifedipine (депо-форми, с малко НЛР), Nisoldipine, Nitrendipine

Бензотиазепини: Diltiazem (депо-форми)

Фенилалкиламини: Verapamil (Isoptin® SR – tab. 120 mg)

❹ Диуретици

Тиазидни салидиуретици: Hydrochlorothiazide (Dehydratin neo® – tab. 25 mg)

Тиазидни аналози: Chlorthalidone (Saluretin® – tab. 100 mg), Clopamide

Метаболонеутрални вазодилатативни салидиуретици: Indapamide (Teretensif SR®)

Бримикови диуретици: Furosemide (tab. 40 mg, amp. 20 mg/2 ml i.m), Torsemide

Калий-съхраняващи диуретици – конкуретнтни анагонисти на алдостерона: Spironolactone (tab. 25 mg)

Калий-съхраняващи диуретици – блокери на амилорид-чувствителните натриеви каналчета: Amiloride, Triamteren

Комбинирани диуретици: Diuretidin®, Moduretic®, Triampur compositum®

❺ Миотропни АХЛ: Diazoxide, Dihydralazine, Sodium Nitroprusside

❻ Перорални комбинирани АХЛ

- Betapres® (bisoprolol 5 mg/acetylsalicylic acid 75 mg)
- Brinerdin® (reserpine/clopamide/dihydroergocristine)
- Chlophadon® (clonidine/chlorthalidone)
- Co-Diovan® (valsartan/hydrochlorothiazide)
- Lodoz® (losartan/hydrochlorothiazide)
- Noliprel forte® (perindopril/indapamide)
- Prestarium-Co® (perindopril/amlodipine)
- Rethizid® (reserpine/hydrochlorothiazide)
- Tarka® (trandolapril/verapamil)

❼ Лекарства, ефективни при хипертонични кризи: Clonidine (i.m.), Diazoxide (bolus i.v., продължителност на ефекта 3–12 h), Dihydralazine (i.v.), Nifedipine (sub ling.), Nitrolingual spray® или Niroglycerin® (sub ling.,

продължителност на ефекта 15–20 min), Isoket spray® (sub linguam), Sodium Nitroprusside (продължителна i.v. инфузия), Phentolamine (i.m., i.v.), Urapidil (i.v.), Furosemide (i.m./p.o.), *Fenoldopam* (селективен агонист на периферните постсинаптичните D_1-рецептори за i.v. инфузия).

❽ **Препарати, показани при белодробна АХ:** Ambrisentan, Sildenafil (Revatio® – 20 mg/8 h p.o.)

❾ **Ваксини:** Ангиотензинова ваксина; ваксина срещу тютюнопушене (в етап на клинично изпитване), ваксина срещу затлъстяване (в предклиничен етап на изследване)

41. АНТИХИПОТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Алфа-адреномиметици:** етилефрин, мидодрин, норадреналин и др.

❷ **Непреки адреномиметици:** ефедрин, мефентермин

❸ **Неселективни бета-адреномиметици:** орципреналин и изопреналин (интракардиално при камерна асистолия)

❹ **Кардиотонични адреномиметици:** добутамин, допамин

❺ **М-холинолитици:** атропин (при ваго-вагална хипотония)

❻ **Бета-блокери:** При хиперкинетични циркулаторни нарушения

❼ **Хормонални препарати:** минералкортикоиди, ГКС, тестостерон, анаболни стероиди

❽ **Психостимуланти:** кофеин (?)

❾ **Инфузионни разтвори:** за нормализиране на хиповолемията (напр. при постхеморагичен шок)

42. АНТИХЕМОРАГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Коагуланти**

▲**Коагуланти с локално действие:** *желатинови хемостатични гъби* (Gelaspon®), *колагенови хемостатични гъби* (Tachostil®), Tachocomb®), препарати на хиалуроновата киселина (Gengigel®), други (Emofix® – унгвент), ***съдосвиващи средства*** (Felipressin, Terlipressin; Naphazoline, Xylometazoline), *други локални хемостатици* (*Emofix® – унгвент*, Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3%)



▲**Коагуланти със системно действие:** *калциеви соли* (Calcii chloridum, Calcii gluconas), *витамин K* (Phytomenadione – K_1, Menaquinone (vitamin K_2, синтезиран от чревната флора, Menadione – vitamin K_3, синтетичен продукт, представлява провитамин K_2)

❷ **Антифибринолитици**

▲*Аминокиселини:* Aminomethylbenzoic acid (Pamba®, Pambenzacid®), Tranexamic acid (Medocapron®). Използват се при хемолитични пациенти по време и след хирургични операции.

▲*Протеиназни инхибитори:* Aprotinin (показан за предотвратяване на кръвозагуба след коронарен байпас, а също при хиперплазминемия, предизвикана от предозиране на фибринолитици).

❸ **Кръвосъсирващи фактори:** Blood coagulation factor VII (при хемофилия A или B), Blood coagulation factor VIII (при хемофилия A), Blood coagulation factor IX (при хемофилия B), Blood coagulation factor X, Fibrinogen (за профилактика и лечение на *хеморагична диатеза* при хипо- или афибриногенемия)

❹ **Капиляротонични средства:** Doxium®, Peflavit C®, Rutascorbin®

❺ **Венотонични средства:** Detralex®, Endotelon®, Troxevasin®

43. АНТИТРОМБОТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Тромбоцитни антиагреганти**

- **Тромбоцитни COX-1 инхибитори, потискащи синтеза на TxA_2:** Acetysal Cardio® (tabl. 75 mg/24 h и 100 mg/24 h), Aspirin Protect® (tabl. 75 mg/24 h) Indobufen*
- **Блокери на ADP-рецептори (тиенопиридини):** Cangrelor, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine
- **Инхибитори на GP IIb/IIIa фибриногеновите рецептори (дезинтегрини):** Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban (i.v. инфузия с хепарин)
- **Блокери на тромбиновите PAR-1 рецептори:** Vorapaxar
- **Простагландинови аналози:** Alprostadil (PGE_1), Iloprost (PGI_2), Selexipag
- **Фосфодиестеразни инхибитори:** Cilostazol (при *claudicatio intermittens*), Dipyridamole (при МСБ)

❷ **Антикоагуланти**

А. Антикоагуланти за парентерално приложение

а) Група на хепарина *(с антидот Protamine sulfate)*

Хепаринът се свързва с ензимния инхибитор антитробин III и повишава (потенцира) до 1000 пъти неговата активност, особено срещу активираните коагулационни фактори II (тромбин) и X (тромбокиназа), докато нискомолекулните хепарини действат само спрямо фактор X (тромбокиназа)

▲*Нискомолекулни (фракционирани) хепарини (s.c.)*: Enoxaparin, Nadroparin (Fraxiparine®), Parnaparin и др.; синтетични нискомолекулни хепарини (Fondaparinux* – s.c.) и др.

▲*Нефракционирани хепарини*: Heparin (i.v., i.v. инфузия или s.c.); Lioton® − дермален гел

б) Препарати на антитромбина: *Antithrombin III* (при дефицит на антитромбин, ДИК синдром и др.)

в) Директни тромбинови инхибитори (хирудини и др.): Argatroban, Bivalirudin (синтетичен аналог на хирудин), Hirudin (пептид, секретиран от слюнчените жлези на *Hirudo medicinalis*), Lepirudin (r-Hirudin). При *хепарин-индуцирана тромбоцитопения*.

Б. Антикоагуланти за орално приложение

а) Антагонисти на витамин К (с *антидот* Phytomenadione и прясно замразена плазма)

▲Кумаринови производни (СПП >99%, PRC D): Acenocoumarol (Sintrom® – елиминационен $t_{1/2}$ 8 до 11 h), Warfarin (елиминационен $t_{1/2} \approx$ 40 h). Протромбиновото време трябва да се поддържа от 30 до 60% или INR (International Normalized Ratio) от 2 до 4.

▲Индандиони: Phenindandione* и др.

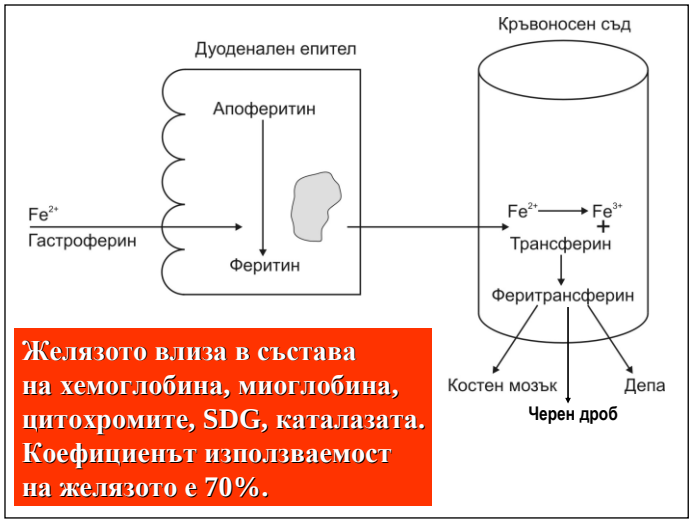
б) Директни инхибитори на фактор Ха: Apixaban, Rivaroxaban (Xarelto®)

в) Директни тромбинови инхибитори: Dabigatran (Pradaxa® – с антагонист Idarucizumab).

Препаратите от група б) и в) се показани *за профилактика* на венозен тромбоемболизъм при ставно протезиране на тазобедрената или колянната става и на исхемични инсулти (дабигатран) при пациенти с пресърдно мъждене, протезирани сърдечните клапи), без мониториране на протромбиновото време.

❸ **Фибринолитици:** Alteplase (tPA, $t_{1/2}$ 5–10 min; скъп и с висок реоклузивен риск, поради което се прилага с хепарин), Streptokinase (с висока алергенност), Reteplase, Tenecteplase ($t_{1/2}$ 2 h), Urokinase

44. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХЕМОПОЕЗАТА



❶ **Лекарства, стимулиращи еритропоезата (антианемични средства)**

▲Препарати на желязото за орално приложение (Fe^{2+})

Аспартатни соли: Ferrospartin® (tabl. 350 mg, съдържащи 50 mg желязо)

Глутаматни соли: Glubifer®

Сулфатни соли: Ferro-gradumet®, Hemofer prolongatum® (film-coated tablets 325 mg, съдържаща 105 mg желязо), Tardyferon depot® (съдържа 80 mg желязо, включено в изолиран от чревната лигавица на овце мукопротеин, осигуряващ неговата 7-часова чревна резорбция)

Фумаратни соли: Sorbifer duroles® – таблетки с удължено освобождаване 100 mg Fe^{2+}

Железен хидроксиполималтозат: Maltofer®

Комбинирани перорални препарати, съдържащи желязо и фолиева киселина: Ferro-Folgamma®, Ferro-Folgamma Neo®, Maltofer Fol®

▲Препарати на желязото за парентерално приложение (Fe^{3+}): Cosmofer®, Diafer®, Ferinject®, Idafer®, Monofer® (възможни са анафилактоидни реакции!)

▲Витаминни препарати: Acidum folicum (vitamin B_9), Cyanocobalamin (vitamin B_{12} – amp. 250 mcg/1 ml i.m.), Hydroxocobalamin (води до образуване на антитела и рядко се използва)

▲**Еритропоетинови препарати:** Epoetin alfa и Epoetin beta (Recormon®), ефективни при анемия, развила се при ХБН, СПИН и антинеопластична химиотерапия

❷ **Лекарства, потискащи еритропоезата** *(при polycythaemia vera)*: ^{32}P, Pyrimethamine

❸ **Лекарства, стимулиращи левкопоезата** (миелоидни растежни – колонистимулиращи фактори): Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim, Pegfilgrastim, Sargramostim). Ефективни са при неутропения, индуцирана от противотуморна химиотерапия, лъчетерапия, костно-мозъчна трансплантация, апластична анемия

❹ **Мегакариоцитни (тромбопоетични) растежни фактори:** Oprelvekin (IL-11) и Thrombopoetin, ефективни при тромбоцитопения, индуцирана от химиотерапия

❺ **Хематотоксични лекарства:** Chloramphenicol, Aminophenazone, Zidovudine (Retrovir®), противо-туморни химиотерапевтици и др.

45. ИНФУЗИОННИ РАЗТВОРИ. ПРЕПАРАТИ ЗА ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

❶ **Инфузионни разтвори**

Електролитни плазмозаместващи разтвори: Darrow®, Hartmann®, Ringer®, Solutio physiologica® (Solutio Natrii chloridi 0,9%)

Колоидални плазмозаместващи разтвори: Albumin, Dextran (Haemodex®), Gelofusine

Средства за корекция на метаболитна алкалоза: Arginine hydrochloride*

Средства за корекция на метаболитна ацидоза: Natrii lactas, Solutio Natrii hydrorgencarbonas 8,4%

❷ **Разтвори за парентерално хранене**

Въглехидрати: Solutio glucosae (Dextrose) от 5 до 50%; Solutio laevulosae (Levulose, фруктоза)

Белтъци: есенциални аминокиселинни разтвори (Aminomix®, Aminoplasmal®, Aminosteril®, Primene®, Synthamin®). Алергични НЛР

Есенциални полиненанситени мастни киселини: Intralipid®, Lipofundin®

Трикомпонентни инфузионни смеси, съдържащи липиди, аминокиселини и глюкоза: Kabiven®, Nutriflex plus®, OliClinomel®

46. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА

❶ **Средства за лечение на бронхиална астма и ХОББ**

▲**Селективни бета-2-адреномиметици:** Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenaline, Indacaterol (с 24-часов бронходилатиращ ефект), Levosalbutamol (R-енантиомер на салбутамола с по-слаби нежелани бета-1-адренергични ефекти), Salbutamol (Albuterol – USAN), Salmeterol, Terbutaline

Инхалаторни аерозоли:

Клас I (с бързо проявяващ се и продължителен ефект): Formoterol

Клас II (с бавно проявяващ се и продължителен ефект): Salmeterol, Indacaterol

Клас III (с бързо проявяващ се и краткотраен ефект): Fenoterol, Salbutamol

Клас IV (с бавно проявяващ се и краткотраен ефект): Terbutaline

▲**Неселективни адреномиметици:** Ephedrine, Epinephrine, Orciprenaline

▲**Фосфодиестеразни инхибитори:** Aminophylline (Novphyllin® p.o., Sophafyllin® – разтвор 240 mg/10 ml i.v.), Theophylline (депо-форми p.o.)

▲**М-холинолитици (при ХООБ):** Ipratropium, Oxytropium, Tiotropium, Umeclidinium

▲**Мастоцитни протектори:** Ketotifene, Nedocromil, Sodium cromoglycate

▲**Инхалаторни преднизолони:** Beclometasone, Budesonide, Fluticasone

▲**Инхалаторни преднизолони, плюс β_2-адреномиметици:** Seretide® (fluticasone/salmeterol), Symbicort® (budesonide/formoterol)

▲**Левкотриенергични модулатори**

Блокерири на цистеинил LT (C4, D4 и E4) рецептори: Montelukast, Zafirlukast

Инхибитори на 5-липоксигеназата: Zileutin

▲**Моноклонални IgG_{1kappa}-антитела:** Mepolizumab, Omalizumab (при тежка, неконтролирана с ГКС, IgE медиирана астма; лечението е скъпо), Reslizumab

▲**Алергенни екстракти за десенсибилизация на алергични IgE медиирани заболявания** (бронхиална астма, ринити, конюнктивити): Pangramin-slit®, Staloral®

❷ **Муколитици**

Цистеинови производни: Acetylcysteine, Ambroxol, Bromhexine, Mesna

❸ **Expectorantia (отхрачващи средства)**

Expectorantia purgantia (изгонващи средства): дроги, съдържащи сапонини (Radix Primulae – корен от иглика, Radix Saponariae – корен от сапунче)

Expectorantia liquefacientia (втечняващи средства): Ammonii chloridum, Kalii iodidum, Liquor Ammonii anisatus (амонячно-анасонова течност), Natrii iodidum, Tacholiquin®

Expectorantia emollientia (омекчаващи средства): фитопрепарати и дроги, богати на слузни вещества (Extractum Althaeae fluidum – течен екстракт от ружа, Flores Malvae – цветове от слез, Lichen Islandicus – исландски лишей, Radix Pulmonariae – медуница, Semen Cydoniae – семе от дюля, Radix Althaeae – корен от ружа, Sirupus Althaeae)

Expectorantia antiseptica (бронхоантисептици): фитопрепарати и дроги, богати на етерични масла (Hustagil Thyme® – Extractum Thymi fluidum, Herba Thymi – стрък от мащерка, Oleum Anisi, Oleum Eucalypti, Oleum Menthae, Oleum Ocimi Basilici, Oleum Thymi); Natrii benzoas, Terpinum hydratum

❹ **Antitussiva (средства против суха кашлица)**

Средства, потискащи центъра на кашлицата: а) непредизвикващи зависимост (Butamirate, Dextromethorphan, Glaucine); б) предизвикващи зависимост (Codeine, Dihydrocodeine)

Средства с периферно действие: Prenoxidiazine (Libexin®)

❺ **Комбинирани противокашлични лекарства:** Codterpin®, Expectorans № 5®, Pulmex®, Tussirol®

❻ **Белодробни сърфактанти** (*при РДС у новородени)*: Alveofact®, Beractant®, Curosurf®

❼ **Аналептици** (*out of date*): Bemegride, Coffeinum-Natrio benzoicum, Doxipram, Pentetrazole

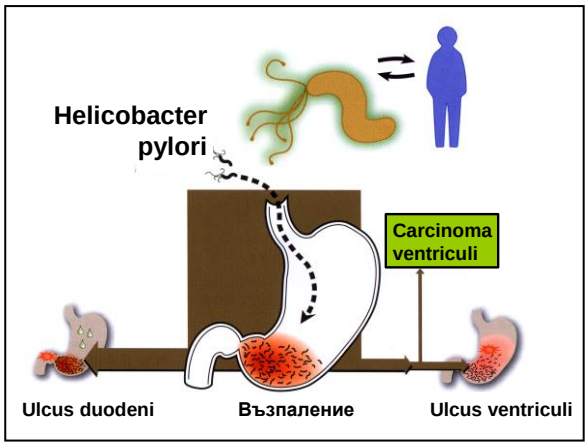
47. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

❶ Антиулкусни лекарства

▲Антиацидни средства (алкални соли)

а) Слабо резорбируеми (несистемни) антиациди с констипиращ ефект: Aluminii hydroxidum

б) Слабо резорбируеми антиациди с диаричен ефект: Magnesii oxydum, Magnesii peroxydum, Magnesium trisilicate



в) Резорбируеми (системни) антиациди: Callcii carbonas, Natrii hydrogencarbonas

г) Резорбируеми антиациди с "rebound acidity" ефект: Natrii hydrogencarbonas

д) Слабо резорбируеми комбинирани антиациди: Magaldrate, Stopacid® и др.

▲Антиацидни мукозопротектори

а) Комбинирани препарати: Acidrine®, Almagel®, Almagel A®, Almalox®

б) Монопрепарати: Hydrotalcite (Talcid® – таблетки за дъвчене 500 mg; по 1 табл. 2 часа след хранене 3–4 пъти на ден в продължение на 4 седмици).

▲Антисекреторни лекарства

Протонни инхибитори: Esomeprazole (Nexium®), Lansoprazole (Lanzul®), Omeprazole (Sopral® в капсули по 20 mg), Pantoprazole

H_2-блокери: Cimetidine (с чести НЛР) , Famotidine, Ranitidine (film-tab. 300 mg), Roxatidine

М-холинолитици: Atropine, Pirenzepine (блокира M_1-рецепторите в парасимпатиковите ганглии и M_3-рецепторите в стомашните париетални клетки)

▲Гастро-дуоденални мукозопротектори

Средства, стимулиращи локалната продукция на вазодилататорни простагландини от серия Е в СЧТ: Bismuthi subcitras colloidalis, Carbenoxolone, Sucralfate

Вазодилататорни простагландини: PGE_1 (Misoprostol), PGE_2 (Enprostil)

▲Антихеликобактерни средства: Amoxicillin, Clarithromycin, Colloidal bismuth subcitrate, Helicocin® (amoxicillin/metronidazole), Metronidazole, Tetracycline

▲Апробирани антиулкусни комбинации

- Amoxicillin + Clarithromycin + протонен инхибитор (или H_2-блокер)
- Metronidazole + Clarithromycin + протонен инхибитор (или H_2-блокер)
- Tetracycline + Metronidazole + протонен инхибитор (или H_2-блокер)
- Amoxicillin + Metronidazole + протонен инхибитор (или H_2-блокер)

- Tetracycline, Metronidazole, Colloidal bismuth subcitrate и Lansoprazole или Omeprazole
- *Комбинираното лечение продължава 8–10 дни, след което още 28 дни се приема само протонният инхибитор или H_2-блокера.*

❷ Спазмолитици

▲М-холинолитици: Atropine, Extractum Belladonnae, Hyoscine butylbromide (Buscolysin®), Oxyphenonium (Antispasmin®), Tinctura Belladonnae

▲Миотропни спазмолитици

Фосфодиестеразни инхибитори: Drotaverine (No Spa®), Papaverine

Блокери на натриевите и калциевите канали: Mebeverine

Блокери на калциевите канали: Pinaverium

Агонисти на периферните енкефалинергични рецептори: Trimebutine (Colobutine®) – активира мю-рецепторите (потиска чревната перисталтика) и делта-рецепторите (потиска чревната секреция)

Спазмолитици на екстрахепаталните жлъчни пътища: Hymecromon (tab. 400 mg)

▲Комбинирани спазмолитици: Spasmalgon®

❸ Антиеметични лекарства

▲5-HT_3-блокери (сетрони): Dolasetron, Granisetron, Ondansetron (Zofran® – tab. 8 mg и amp. 8 mg/4 ml i.v.), Tropisetron

▲Антагонисти на неврокинин-1 (NK_1-) рецепторите: Aprepitant, Fosaprepitant (предлекарство)

▲D_2-блокери

Фенотиазини: Chlorpromazine, Prochlorperazine

Бутирофенони: Droperidol, Haloperidol

Прокинетици: Domperidone (периферен D_2-блокер), Metoclopramide (централен и периферен D_2-блокер, който във високи дози блокира също и 5-HT_3-рецептори. Освен това стимулира 5-HT_4-рецептори в стомаха и увеличава екзоцитозата на ACh, в резултат на което засилва стомашната перисталтика и неговото изпразване)

▲H_1-блокери: Embramine, Promethazine

▲М-холинолитици: Atropine, Scopolamine (Scopoderm TTS®)

▲Синтетични канабиноиди: Dronabinol, Nabilone

▲Глюкокортикоиди (облекчават стомашно-чрвните мукозити): Dexamethasone, Methylprednisolone

▲Бензодиазпини: Alprazolam, Lorazepam

▲Други антиеметици: Aqua Chloroformii, Aqua Menthae, Benzocaine, Natrii citras, Pyridoxine, Tinctura Menthae

❹Апетитовъзбуждащи лекарства

▲Средства с рефлекторно действие (amara): Tinctura Absinthii, Tinctura Amara, Tinctura Chinae

▲Субституиращи средства: Acidum hydrochloricum dilutum (8,2–8,4%), Acipepsol®

❺ Лекарства, повлияващи жлъчния тракт

▲Холеретични средства: Cholagol®, Cholamin®, Febichol®

▲Холекинетични средства (фитопрепарати): Oleum olivarum, Rowachol®

▲Лекарства, повишаващи разтворимостта на жлъчните камъни: Ursodeoxycholic acid

❻ Хепатопротектори

▲**Средства, стимулиращи регенеративните процеси:** Acidum oroticum, Essentiale® (съдържа есенциални фосфолипиди, основни компоненти на клетъчните биомембрани), Silymarin (Carsil® – фитопрепарат, съдържащ смес от изомерни биофлавоноиди)

▲**Средства, потискащи мастната инфилтрация:** Thioctic acid (Acidum alpha-lipoicum)

▲**Интерферони** (при вирусен хепатит): Roferon A® (Interferon alfa-2a), Pegasys® (Peginterferon alfa-2a; PEG – полиетиленгликол), Intron A® (Interferon alfa-2b)

▲**Нуклеозидни аналози с антивирусна активност:** Ribavirin (при хроничен хепатит С като част от комбинирана схема на лечение с Interferon alfa или Peginterferon alfa) (PEG – полиетиленгликол)

▲**Противовирусни ваксини:** Hepatitis A vaccine, Hepatitis A and B vaccine, Hepatitis B vaccine

▲**Имуноглобулини:** Hepatitis B Immunoglobulin (за имунопрофилактика на хепатит В)

▲**Хепатопротектори с дезинтоксикираща активност:** Ademethionine (производно на метионина), Hepa-Merz® (Освобождава орнитин и аспартат, участващи в дезиптоксикацията на амоняка; показан при хепатална прекома и кома и състояния на хиперамониемия)

❼ **Чревни противовъзпалителни лекарства**

▲**Аминосалицилова киселина и аналози:** Mesalazine, Sulfasalazine (Над 80% от приетия перорално или рекатално сулфасалазин се натрупва в съединителната подепителна тъкан на колона. Тук част от него се разгражда до сулфапиридин и 5-аминосалицилова киселина, които действат локално съответноло антибактериално и противовъзпалително)

▲**Преднизолонови ГКС:** Budesonide

❽ **Панкреатични ензимни препарати:** Festal®, Kreon®, Mezym forte®, Panzytrat®

❾ **Антифлатулентни (карминативни) лекарства:** Simethicone (Espumisan®, Degasin® – ХД)

❿ **Очистителни (лаксативни) лекарства**

▲**Осмотични очистителни:** Lactitol (Importal®), Lactulose (Duphalax®), Macrogol (Forlax®, Fortrans®), Magnesii sulfas

▲**Контактни очистителни**

Фитопрепарати, съдържащи сенозиди: Agiolax®, Laxafer®, Natural Senna®, X-Prep®

Растителн масла: Oleum Ricini

Синтетични препарати: Bisacodyl (Bisalax – tab. 5 mg), Phenolphtalein, Sodium picosulfate

▲**Фекални омекотители:** Paraffinum liquidum®, Mucofalc®

(11) Антидиарични лекарства

▲**Чревни адсорбенти:** Attapulgite (Kaopectate®), Carbo activatus®, Bisumtannalbin®, Carbophos®, Diosmectite (Smecta® – прах 3,76 g в сашета)

▲**Ентероантисептици** (при инфекциозна диария)

Нитрофурани: Nifuroxazide

Аминозиди: Paromomycin

Рифамицини: Rifaximin

Сулфонамиди: Sulfaguanidine

▲**Рехидратанти:** Rehydrin®, електролитни разтвори

▲**Лекарства, потискащи чревната перисталтика и секреция**

Директни агонисти на периферните мю- и делта-рецептори: Loperamide (Imodium®), Imodium Plus® (loperamide & simethicone)

Индиректни агонисти на периферните мю- и делта-рецептори (инхибитори на плазмената енкефалиназа): Racecadotril (Hidrasec®)

Фитопрепарати: Uzara®

(12) Лекарства, повишаващи стомашно-чревния тонус и моторика

Антихолинестеразни лекарства: Distigmine*, Galantamine, Neostigmine, Pyridostigmine

Лекарства, активиращи 5-HT$_4$-серотонинергичните рецептори: Tegaserod (при colon irritabile syndrome – out of date поради НЛР)

(13) Пробиотици (ХД) – *регулират равновесието на чревната микрофлора*): BioGaia, Linex®, Lactoflor®, Normoflor® (caps.) и **синбиотици (ХД):** Probien® (комбинация между пробиотиците Lactobacillus acidophilus и Bifidobacterium longum и пребиотика инулин; има и *имуностимулиращ* ефект)

48. ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА

I. Диуретици (вж. т. 33)

II. Лекарства, повлияващи дисфункцията на пикочния мехур

(1) Лекарства, облекчаващи микцията при ДХП

- *Уроселективни постсинаптични α$_{1A}$-блокери*: Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin (Omnic Tocas® – Тамсулозинова Орално Контролируема Абсорбционна Система)
- *Фитопрепарати*: Prostata Stada®, Prostenal®, Prostamol Uno®, Prostaplant®

(2) Уроселективни М-холинолитици (спазмолитици): Flavoxate, Oxybutynin, Trospium

(3) Антихолинестеразни лекарства, повишаващи тонуса на пикочния мехур: Galantamine, Neostigmine, Pyridostigmine

III. Уролитолитични лекарства

(1) Синтетични препарати: Uralyt-U®

(2) Фитопрепарати: Cystenal*, Neorenal® (ХД), Rowatinex®

(3) Билкови спецеси: Species Lambrevi (чай на проф. д-р Ст. Ламбрев), Species neuropathica chronica

(4) Растителни дроги: Radix Rubiae (корен от брош), Herba Equiseti (стрък от полски хвощ), Herba Polygoni (стрък от пача трева)

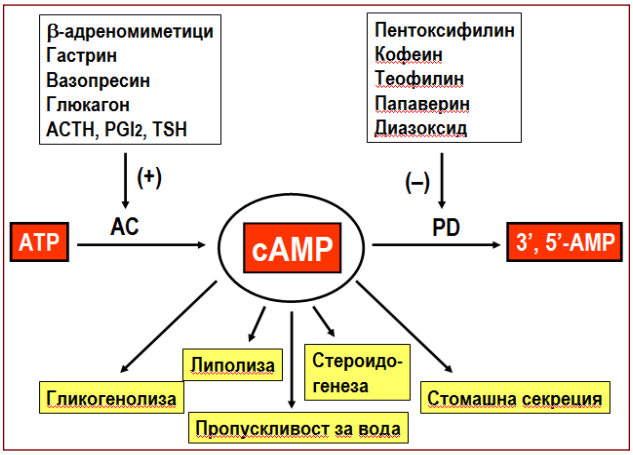
IV. Имуностимуланти

(1) Ваксини (моно- и полимикробиални имуностимуланти): Solcourovac®, Urostim®, Uro-Vaxom®

(2) Биофлавоноиди: Imunobor® (ХД)

V. Разтвори за хемодиализа и перитонелана диализа

49. ХИПОТАЛАМИЧНИ И ХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ И ТЕХНИ АНАЛОЗИ



❶ Хипоталамични хормони и техни аналози

▲Sermorelin – синтетичен *соматолиберин* (соматорелин), показан за диагностика секрецията на растежен хормон (GH)

▲Protirelin – синтетичен *тиреолиберин* (стимулира секрецията на TSH), показан за диагностика и контрол при терапия на хипотиреоидоза и малигнена струма

▲Corticotrophin realising horomone (*кортиколиберин*) – стимулира секрецията на ACTH, показан за диагностика на хипофизни ACTH-секретиращи аденоми

▲Соматостатин и аналози (при гигантизъм и акромегалия): Somatostatin ($t_{1/2}$ 2 min), Octreotide ($t_{1/2}$ 100 min), Lanreotide ($t_{1/2\beta}$ 5 дни)

▲Пролактин рилизинг инхибиторен хормон: Dopamine

▲Аналози на гонадотрофин-рилизинг хормона (GnRH – гонадорелин)

Използват се при жени в рамките на програмите за асистирана репродукция. Включват се в комплексната терапия на carcinoma prostatae и carcinoma mammae.

Пептидни аналози – агонисти: Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin, Triptorelin

Пептидни аналози – антагонисти: Cetrorelix, Ganirelix

Непептидни антагонисти: Danazol (потиска скерецията на LH и FSH)

❷ Аденохипофизни хормони и техни аналози

▲Гландотропни (без гонадотропни) хормони и аналози

ACTH и деривати: ACTH и Tetracosactide (аналог на ACTH, съдържащ първите 24 аминокиселини, с по-ниска алергенност от ACTH)

Тиреотропен хормон: Thyreotrophin (Thyreotropin, TSH)

Растежен хормон (Somatotrophin, GH): Somatrophin (идентичен с нативния GH) и Somatrem (аналог на GH), показани при хипофизарен нанизъм. Действието на растежния хормон се медиира главно от инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) и в по-малка степен от IGF-2.

▲Овулационни стимулатори

Гонадотропини: Choriongonadotrophin (съдържа LH), Follitrophin alfa (FSH), Follitrophin beta (FSH), Lutrophin alfa (LH), Menotrophins (FSH + LH), Urofollitrophin (FSH)

Синтетични овулационни стимулатори (антиестрогени): Clomiphene

▲Пуерперални лактационни стимулатори: Prolactin

▲Пролактинови инхибитори (D_2-агонисти): Bromocriptine, Cabergoline, Dihydroergocryptine

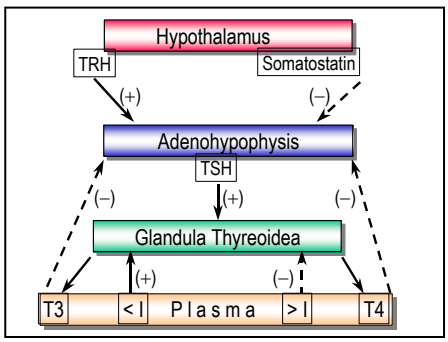
❸ Неврохипофизни хормони и антагонисти

Утерокинетици: Oxytocin (при родилна слабост)

Конкурентни антагонисти на окситоцина (токолитици): Atosiban, Barusiban

Вазопресинови производни: Desmopressin (при diabetes insipidus), Felypressin (добавя се към денталните локални анестетици), Terlipressin (при стомашно-чревни и урогенитални кръвотечения)

50. ТИРЕОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА



❶ Тиреомиметици

▲Тиреотрофин и йод-съдържащи хормони на щитовидната жлеза: Levothyroxine (T4), Liothyronin (T3), Thyreotrophin

▲Комбинирани препарати: Jodthyrox (по 100 mcg T4 + I), Thyreoidea siccata®, (T3 и T4)

❷ Тиреостатици

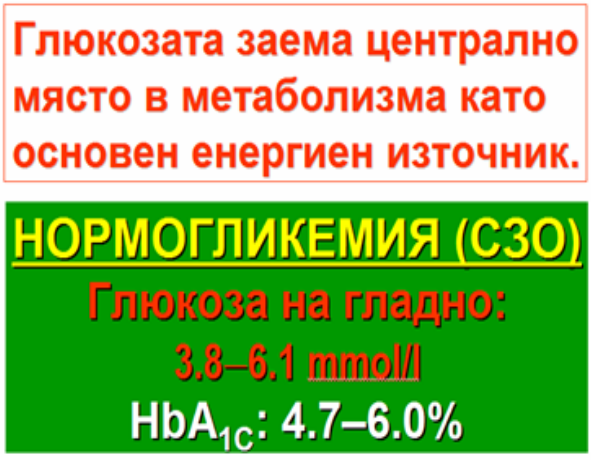
▲Тиоурейни средства (инхибитори на тирозин-пероксидазата): Carbimazole (метаболизира се в тиамозол), Propylthiouracil, Thiamzole (Methimazole – USAN)

▲Радиоафармацевтици: ^{131}I (Radioidine) – $t_{1/2}$ 8 дни; показан при мултинодуларна токсична струма)

▲Симптоматични средства: Препоръчват се неселектвни β-блокери (Propranolol и др.)

51. АНТИДИАБЕТИЧНИ И АНТИХИПОГЛИКЕМИЧНИ ЛЕКАРСТВА

I. Антидиабетични лекарства





❶ Инсулин – фармакодинамика и кинетични особености. Препарати

Инсулини с бързо и кратко действие (≤ 7 h): Actrapid® (разтвор за инжектиране 100 UI/ml – 3 ml в картриджи); Humulin R®; *инсулинови аналози* – Insulin aspart (NovoRapid®), Insulin glulisine (Apidra®). *Инсулинови помпи* (много удобни, но скъпи) – s.c. инфузия.

Интермедиерни инсулини и аналози (14 до 16 h): Humulilin N®, Insultard®

Инсулини с пролонгирано действие (≥ 24 h): Insulin degludec (Tresiba®), Insulin detemir (Levemir®), Insulin glargine (Lantus®)

Значение на означенията: Hum-, L, -long, M, -man, -mix, N, PP, R, -rap, -rapid, S, -tard и други към или в наименованията на инсулиновите препарати (като представки или наставки)

Писалки (инжектори) за подкожно инжектиране на инсулин: *DiaPen, Humaject, FlexPen, NovoLet, NovoPen I, II и III, OptiPen, OptiSet, PenFill и други със сменяеми картриджи (пълнители) от 3 ml (съсържат 300 единици инсулин/3 ml).*

- ДД се определя от ендокринолог строго индивидуално в зависимост от кръвозахарния и уринозахарния профил на пациента и инсулино-глюкозния еквивалент.
- Дозирането е хронофармакологично (по-голямата част от ДД се инжектира подкожно сутрин).
- Инсулинът се инжектира *15–20 min преди хранене*, за да съвпадне предизвиканата от него хипогликемия с алиментарната (постпрандиалната, предизвиката от храната) хипергликемия.

❷ Антидиабетични лекарства за лечение на ЗД тип 2 (НИЗЗД)

***Бигваниди*:** Metformin

Агонисти на GLP-1-рецепторите (глутиди): Liraglutide (s.c./24 h); Albiglutide и Dilaglutide (s.c./7 дни). *GLP-1 се с*екретира от чревните клетки. Той засилва глюкозо-зависимата инсулинова секреция и намалява тази на глюкагон.





***Инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4, глиптини)*:** Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin. Повишават нивата на GLP-1 (глюкагоноподобен пептид-1) чрез потискане активността на ензима DPP-4, който го разгражда.

***СУП от I поколение*:** Tolbutamide (out of date)

***СУП от II поколение*:** Glibenclamide – tab. 5 mg, Gliclazide, Glipizide

***Метиглиниди*:** Nateglinide, Repaglinide. Стимулират освобождаването на инсулин от панкреаса чрез затваряне на ATP-зависимите K^+ канали.

***Инхибитори на чревната алфа-глюкозидаза*:** Acarbose

Инхибитори на реабсорбцията на глюкоза (SGLT2 инхибитори, глифлозини): Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin. В проксималните бъбречни тубули блокират натрий/глюкоза котранспортерния протеин 2 (SGLT2), който реабсорбира 90% от филтрираната през гломерулите глюкоза. НЛР (микози, уроинфекции).

***Тиазолидиндиони (глитазони)*:** Pioglitazone и др.) – *намалява инсулиновата резистентност*, но предизвиква НЛР (аденокарцином на пикочния мехур, костни фрактури при жени).

❸ **Ваксина, спираща автоимунния процес при ЗД тип 1** (в етап на клинично изпитване)

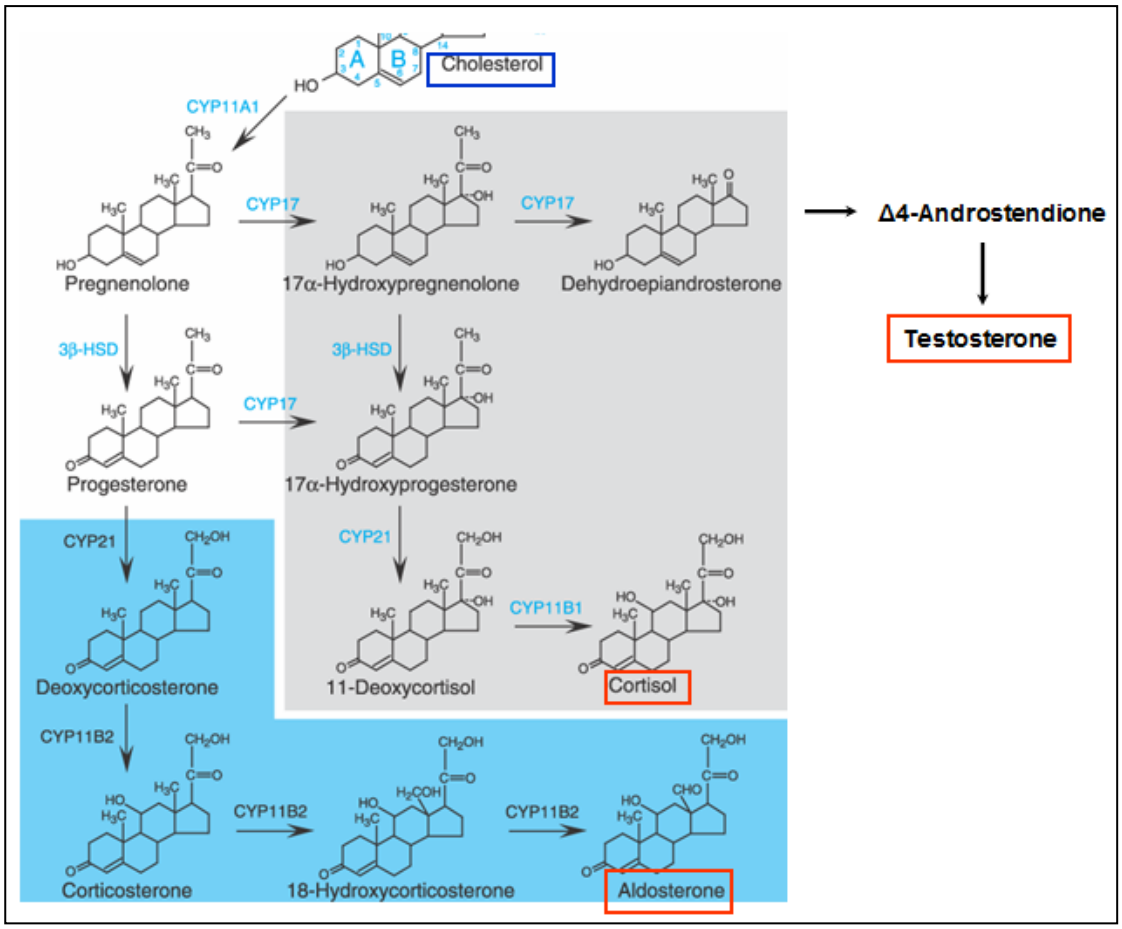
❹ **Фармакотерапевтични подходи при ЗД. Роля на гликирания хемоглобин (HbA$_{1c}$)**

❺ **Алтернативни методи за лечение на ЗД**

II. Антихипогликемични лекарства

- Glucagon, Diazoxid, захар

52. ГЛЮКОКОРТИКОИДИ И МИНЕРАЛКОРТИКОИДИ



❶ Глюкокортикоиди

- Стимулират биосинтеза на липокортин, който инхибира фосфолипаза A$_2$.
- Действат противовъзпалително (антиексудативно и антипролиферативно), имуносупресивно и антиалергично.

Хидрокортизонови препарати: Hydrocortisone

Преднизонови препарати: Prednisone (Dehydrocortisone)

Нефлуорирани преднизолони: Methylprednisolone, Prednisolone

Флуорирани преднизолони: Betamethasone (Celestone® – tab. 0,5 mg), Dexamethasone, Diprophos® (betamethasone dipropionate/betamethasone sodium phosphate), Flosteron® (betamethasone dipropionate/betamethasone sodium), Fluocinolone, Flumetasone, Triamcinolone

Дерматалогична класификация на ГКС по СЗО

ГКС със слабо действие (I група): Hydrocortisone

ГКС с умерено действие (II група): Clobetasone, Flumetasone, Triamcinolone

ГКС със силно действие (III група): Betamethasone, Fluocinolone, Fluticasone, Methylprednisolone

ГКС с много силно действие (IV група): Clobetasol

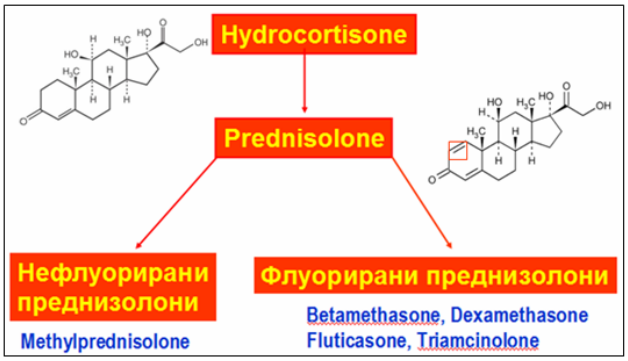
❷ Минералкортикоиди

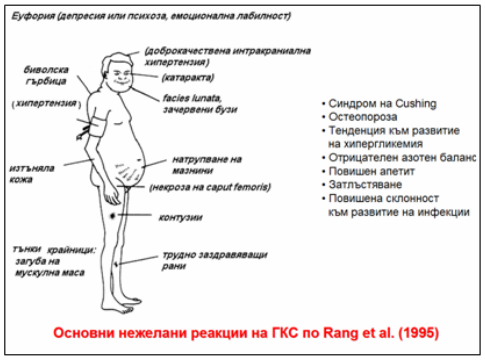
Desoxycorticosteroni acetas (DOCA), Fludrocortisone

53. ГОНАДОАКТИВНИ СРЕДСТВА, ПОЛОВИ ХОРМОНИ И АНТИХОРМОНИ

I. Централни гонадоактивни средства и техни аналози

❶ Аналози на гонадотрофин-рилизинг хормона (GnRH – гонадорелин)





Използват се за предпазване от преждевременно достигане на пиково плазмено ниво на LH у жени, при които се провежда контролирана овариална хиперстимулация в рамките на програмите за асистирана репродукция. Включват се в комплексната терапия на carcinoma prostatae и carcinoma mammae.

▲Пептидни агонисти на GnRH: Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Nafarelin, Triptorelin

▲Пептидни антагонисти на GnRH: Cetrorelix и Ganirelix

▲Непептидни антагонисти на GnRH: Danazol (потиска скерецията на LH и FSH)

❷ Аденохипофизни хормони и техни аналози

▲Овулационни стимулатори

Гонадотропини: Choriongonadotrophin (съдържа LH), Follitrophin alfa (FSH), Follitrophin beta (FSH), Lutrophin alfa (LH), Menotrophins (FSH + LH), Urofollitrophin (FSH)

Синтетични овулостимулатори (антиестрогени): Clomiphene

▲Пуерперални лактационни стимулатори: Prolactin

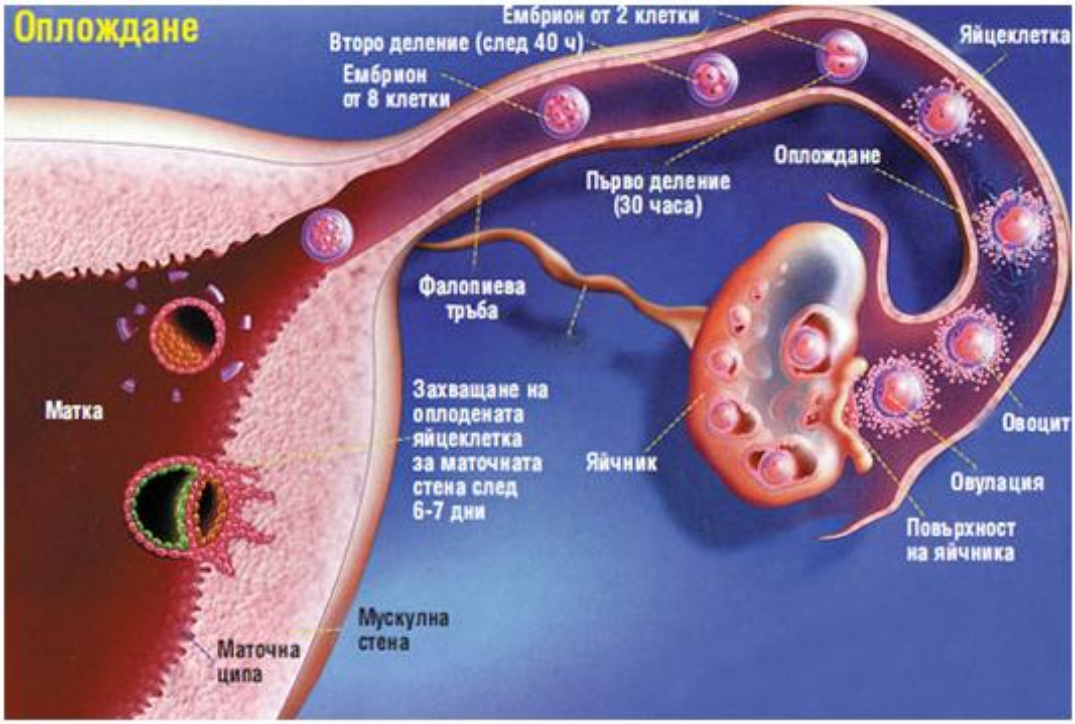
▲Пролактинови инхибитори (D_2-агонисти): Bromocriptine, Cabergoline, Dihydroergocryptine

❸ Неврохипофизни хормони и антагонисти

▲Утерокинетици: Oxytocin (показан при родилна слабост)

▲Конкурентни антагонисти на окситоцина (токолитици): Atosiban, Barusiban

II. Полови хормони и антихормони



❶ **Естрогени:** Diehylstilbestrol, Estradiol, Estriol

❷ **Антиестрогени** (при carcinoma mammae): Fulvestrant (чист естроген-рецепторен антагонист), Tamoxifen (*транс-изомерът е антиестроген*), Toremifene

❸ **Гестагени и прогестини**

▲**Гестагени:** Progesterone

▲**Прогестини (прогестогени):** Levonorgestrel, Norethisterone (Primolut Nor®)

❹ **Препарати с естрогенна, гестагенна и андрогенна активност:** Tibolone

❺ **Контрацептиви**

▲**Контрацептиви, съдържащи естрогени и прогестини във фиксирано отношение** (доскоро наричани монофазни) (Да се следи артериалното налягане!): Cilest®, Logest®, Lindynette®, Marvelon®, Milligest®, Novynette®, Regulon®

▲**Секвенциални** (респ. трифазни) **контрацептиви** (съдържат естрогени и гестагени, чиито ДД са фиксирани в три последователни степени)**:** Tri-Minulet®, Tri-Regol®, Tristep®

▲**Посткоитални хормонални контрацептиви:** Levonorgestrel (Escapelle®, Postinor®), Ulipristal (EllaOne® – селективен прогестеронов рецепторен модулатор)

▲**Интравагинални спермицидни прекоитални контрацептиви:** Pharmatex®

▲**Трансдермални хормонални контрацептиви:** Evra®

▲**Контрацептивни хормонални имплантанти с дълготрайно действие:** Implanon®

▲**Контрацептивни вътрематочни системи:** Mirena® (съдържа Levonorgestrel)

▲**Мед-съдържащи вътрематочни контрацептивни изделия:** Nova T®

❻ **Андрогени:** Testosterone, Testosterone depot®

❼ **Антиандрогени** (при carcinoma glandulae prostatae): Cyproterone, Flutamide

❽ **Комбинирани гонадоактивни средства за хормоно-заместителна терапия:** Activelle®, Climen®, Estracomb® TTS, Kliogest®, Pausogest®

54. РЕГУЛАТОРИ НА СЕКСУАЛНАТА ФУНКЦИЯ

❶ **Лекарства за лечение на еректилна дисфункция**

Селективни инхибитори на PD5 (p.o.): Sildenafil (Viagra®), Tadalafil, Vardenafil

Неселективни фосфодиестеразни инхибитори: Papaverine (интракавернозно)

Аналози на PG_1: Caverject® (интракавернозно)

Андрогени (i.m.): Testosterone, Testosterone depot

Ерголинови производни (p.o.): Bromocriptine

Фитопрепарати: Eromax®, Kamasutra®, Liderin®, Tribestan® (p.o.), Tribestan plus® (ХД)

❷ **Препарати, забавящи еякулацията:** Kamgra®, Priligy (SSRI – p.o.), Lidocaine/Prilocaine Plethora® (дермален спрей)

❸ **Заместители на вагиналната слуз:** Gleitgelen®

❹ **Антиафродизиаци** (при патологично повишена сексуална активност): Cyproterone

55. УТЕРОАКТИВНИ ЛЕКАРСТВА

I. Утерокинетични лекарства (утерокинетици)

❶ **Простагландини:** Carboprost ($PGF_{2\alpha}$), Dinoprostone (PGE_2; Prostin E_2® – tab. vagin. 3 mg), Gemeprost (PGE_1)

❷ **Хормони**: Oxytocin (amp. 5 UI/1 ml), Estradiol

❸ **Лекарства за прекратяване на развиваща се бременност:** Mifepristone и Misoprostol

II. Утеротонични лекарства (утеротоници): Methylergobrevine (Ergotyl® – amp. 0.2 mg/1 ml; Methergin® – film-tab. 0.125 mg)

III. Токолитични лекарства (токолитици)

❶ **Селективни β_2-адреномиметици:** Fenoterol (Partusisten® – amp. 0,5 mg/10 ml и tab. 5 mg), Hexoprenaline, Salbutamol

❷ **Конкурентни антагонисти на окситоцина:** Atosiban (Tractocile® i.v.), Barusiban

❸ **Магнезиеви соли:** Magnesium aspartate (Magnerich®), Magnesium orotate (Magnerot®), Magnesium sulfate (Cormagnesin®, Magnesium sulfuricum – amp. 10% 20 ml)

❹ **Калциеви антагонисти:** Diltiazem, Nifedipine, Verapamil

❺ **Фосфодиестеразни инхибитори (спазмолитици):** Drotaverine (No-Spa forte®)

56. АНТИОБЕЗНИ ЛЕКАРСТВА

Хипоталамични реъптейкови инхибитори на 5-НТ и NA: Sibutramine* (отпаданал от употреба поради нежелани сърдечно-съдови реакции – ОМИ, мозъчен инсулт)

Инхибитори на стомашната и чревната липаза: Orlistat (Alli®, Xenical®), Cetilistat



Антагонисти на CB_1- (канабиноидните-1) рецептори: Rimonabant* (отпаданал от употреба поради НЛР – развитие на депресия)

Други препарати: Metformin, Mysimba® (bupropion & naltrexon), Saxenda® (liraglutide)

Лептинергични средства: Cholecystokinin A, Leptin, глюкагоноподобен пептид-1

Липолизни стимуланти: β_3-адреномиметици

Ваксина срещу затлъстяване (в предклиничен етап на изследване).

57. СТЕРОИДНИ АНАБОЛНИ ЛЕКАРСТВА

Metandienone (Bionabol®), Nandrolone

58. ВИТАМИНИ

Водноразтворими витамини: Acidum ascorbinicum (vitamin C), Acidum folicum (B_9: 0.4 mg/24 h преди и по време на бременността), Benfothiamine (prodrug – B_1), Cyanocobalamin (B_{12}), Dexpanthenol (провитамин B_5), Faex medicinalis (ХД), Hydroxocobalamine, Nicotinamide (Niacin – B_3), Ribovlavin (B_2), Pyridoxine (B_6), Thiamine (B_1)

Мастноразтворими витамини: Калциферoли: Alfacalcidol (Alpha D_3® – 1алфа-хидроксихолекалциферол), Calcitriol (дихироксихолекалциферол), Calcifediol – 25(OH)D (използва се като кръвен тест), Calcipotriol (при псориазис), Colecalciferol (витамин D_3), Ergocalciferol (витамин D_2); Phytomenadione (витамин K_1), Menaquinone (vitamin K_2, синтезиран от чревната флора), Menadione – vitamin K_3, синтетичен продукт, представлява провитамин K_2), Retinol (витамин А), Tocopherol (вит. Е)

НЛР при *предозиране* на витамин А, С и D

Мултивитамини: Faex medicinalis (бирена мая), Oleum Jecoris Aselli (рибено масло), Vitamin B-complex®

Мултивитамини и минерали: Multisanostol®, Sanostol® , Supradyn®

Мултивитамини, минерали и/или микроелементи: Centrum®, Fresubin original drink® (ХД, подходяща за включване в хранителни програми за общо укрепване на организма), Materna® (за бременни), Revalid® (съдържа и аминокиселини)

59. ЛЕКАРСТВА, ПРИЛАГАНИ ПРИ КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ХОНДРОПРОТЕКТОРИ

❶ Лекарства, повлияващи калциевата обмяна

▲Витамин D и аналози: Alfacalcidol, Calcitriol (Rocaltrol® – caps. 0.25 mcg), Calcifediol – 25(OH)D, Colecalciferol (Cholecalciferol, Vigantol oil® – перорален разтвор с концентрация около 500 UI/1 капка във флакони по 10 ml, Vitamin D_3), Dihydrotachysterol (аналог на D_3), Ergocalciferol (Vitamin D_2)

▲**Хормони:** Calcitonin (Miacalcic®), Parathormon

▲**Калций-съдържащи препарати:** Calcium carbonate (Vitacalcin®), Calcium gluconate, Calcium phosphate, Calcium Sandoz Forte® (calcium carbonate/calcium gluconate)

❷ **Флуориди:** Natrii fluoridum (Zymafluor®)

❸ **Осеин-хидроксиапатитни препарати:** Ossopan® (tab. 200 mg), Osteogenon®

❹ **Бифосфонати** (инхибитори на костната резорбция): Alendronate (Fosamax®), Clodronate, Ibandronate, Pamidronate (Aredia®), Risedronate, Tiludronate, Zoledronate. *НЛР при неправилно перорално приложение*

❺ **Моноклонални антитела:** Denosumab (Prolia® – 60 mg/1 ml/6 мес. подкожно): *инхибира образуването на остеокласти;* намалява костната резорбция в кортикалните и трабекуларните кости.

❻ **Стронциеви препарати:** Osseor® (Strontium ranelate)

❼ **Биофлавоноидни деривати:** Ipriflavone (Osteochin®)

❽ **Гонадоактивни лекарства (ХЗТ – хормонозаместителна терапия)**

▲**Фиксирани естроген/гестагенни комбинации:** Activelle®, Cyclo-Menorette®, Cycloprogynova®, Estracomb® TTS, Klimonorm®, Kliogest®, Pausogest®, Trisequens®, Trisequens forte®

▲**Фиксирани естроген/тестостеронови комбинации:** Ambosex®

▲**Препарати с естрогенна, гестагенна и андрогенна активност:** Tibulone (Livial®)

▲**Естрогенни рецепторни модулатори:** Raloxifen (Evista®), Remifemin® (с оспорван ефект)

❾ **Хондропротектори** (глюкозаминови препарати): Proenzi® Rapid+ (ХД), Flexen® (растителен глюкозамин – ХД), Glucosamine hydrochloride (Cartilasine®), Glucosamine sulfate (Dona-S®), Flexodon A® (glucosamine sulfate/chondroitin sulfate), Neostavit® (ХД), Renovax® (ХД), Stavex® (ХД)

❿ **Хиалуронати:** Sodium hyaluronate

(11) Стронциеви препарати: Strontium ranelate (Osseor®)

60. АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Препарати за лечение на остри пристъпи**

Инхибитори на левкоцитната миграция: Colchicine

Някои НСПВЛ (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam) *и ГКС.*

Аспиринът обаче е противопоказан!

❷ **Препарати, прилагани в междупристъпния период (антихиперуркемични лекарства)**

Урикостатични лекарства (ксантиноксидазни инхибитори): Allopurinol, Febuxostat

Урикозурични лекарства (потискат тубулната реабсорбция на пикочна киселина): Benzbromarone, Probenecide, Sulfinpyrazone

Уриколитични лекарства (метаболизират пикочната киселина до алантоин): Uricase PEG , Rasburicase (показан при хиперурикемия, свързана с цитостатична химиотерапия)

Комбинирани препарати: Harpagin® (allopurinol & benzbromarone)

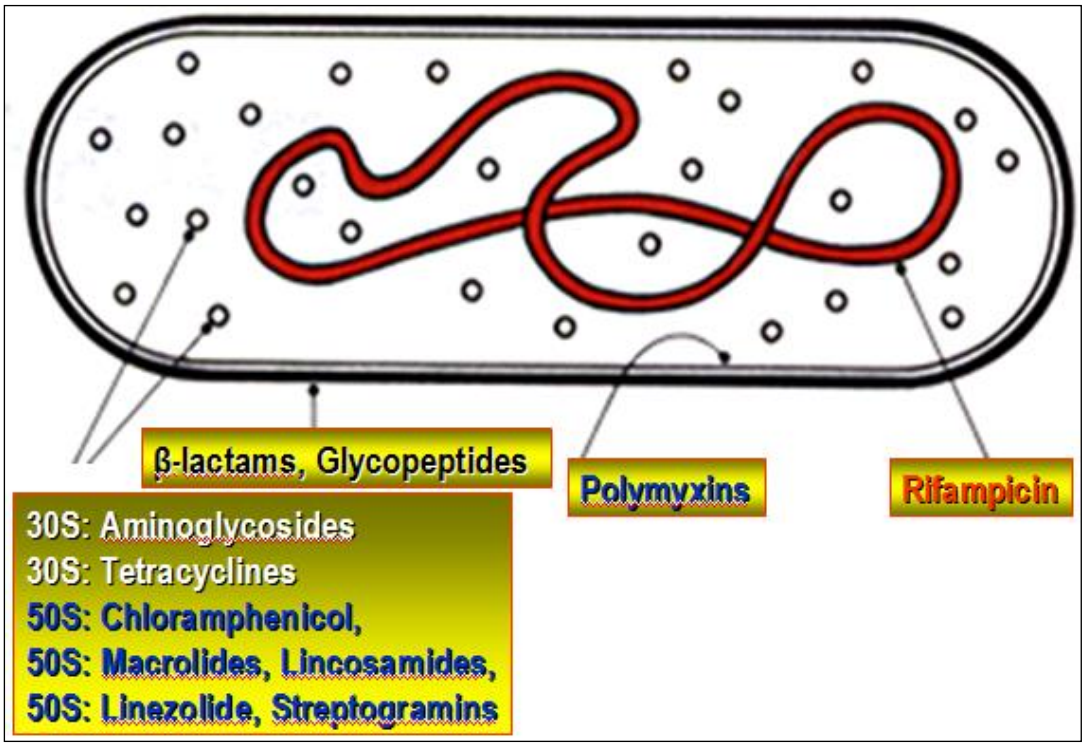
61. АНТИБИОТИЦИ – КЛАСИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПИ НА РАЦИОНАЛНАТА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

I. Класификация според химичната структура

❶ **Бета-лактами:** пеницилини, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами

❷ **Небета-лактами:** аминогликозиди (аминозиди), тетрациклини, амфениколи, макролиди и кетолиди, линкозамиди, гликопептиди, стрептограмини, полимиксини и др.

II. Според механизма на действие



❶ **Антибиотици, потискащи синтеза на бактериалната стена:** β-лактами, бацитрацин, гликопептиди, фузидинова киселина

❷ **Антибиотици, потискащи белтъчния синтез в микро-организмите чрез свързване с 30S субединицата на рибозо-мите:** аминозиди, тетрациклини

❸ **Антибиотици, потискащи белтъчния синтез чрез свързване с 50S субединицата на рибозомите:** амфениколи, макролиди, линезолид, линкозамини (линкозамиди)

❹ **Антибиотици, повишаващи пропускливостта на бактериалната мембрана:** полимиксини и ванкомицин

❺ **Антибиотици, потискащи синтеза на нуклеинови киселини:** рифамицини (инхибират бактериалната РНК зависима ДНК полимераза)

III. Според спектъра на действие

❶ **Широкоспектърни антибиотици:** тетрациклини, аминозиди, аминопеницилини, карбоксипеницилини, уреидопеницилини, цефалоспорини, карбапенеми, амфениколи, рифамицини,

флуорохинолони, сулфонамиди, сулфонамиди/триметоприм, нитрофурани, оксихинолини

❷ **Тесноспектърни антибиотици:** биосинтетични пеницилини, бета-лактамазоустойчиви пеницилини, монобактами, макролиди, линкозамиди, полимиксини, синтетични противотуберкулозни средства

IV. Според типа на действие

❶ **Препарати от I група, действащи бактерицидно върху размножаващи се и неразмножаващи се микроорганизми:** аминозиди, полимиксини

❷ **Препарати от II група, действащи бактерицидно само върху размножаващи се микроорганизми:** β-лактами, ванкомицин

❸ **Препарати от III група, действащи бактериостатично:** тетрациклини, макролиди, хлорамфеникол, линкозамиди, рифампицин

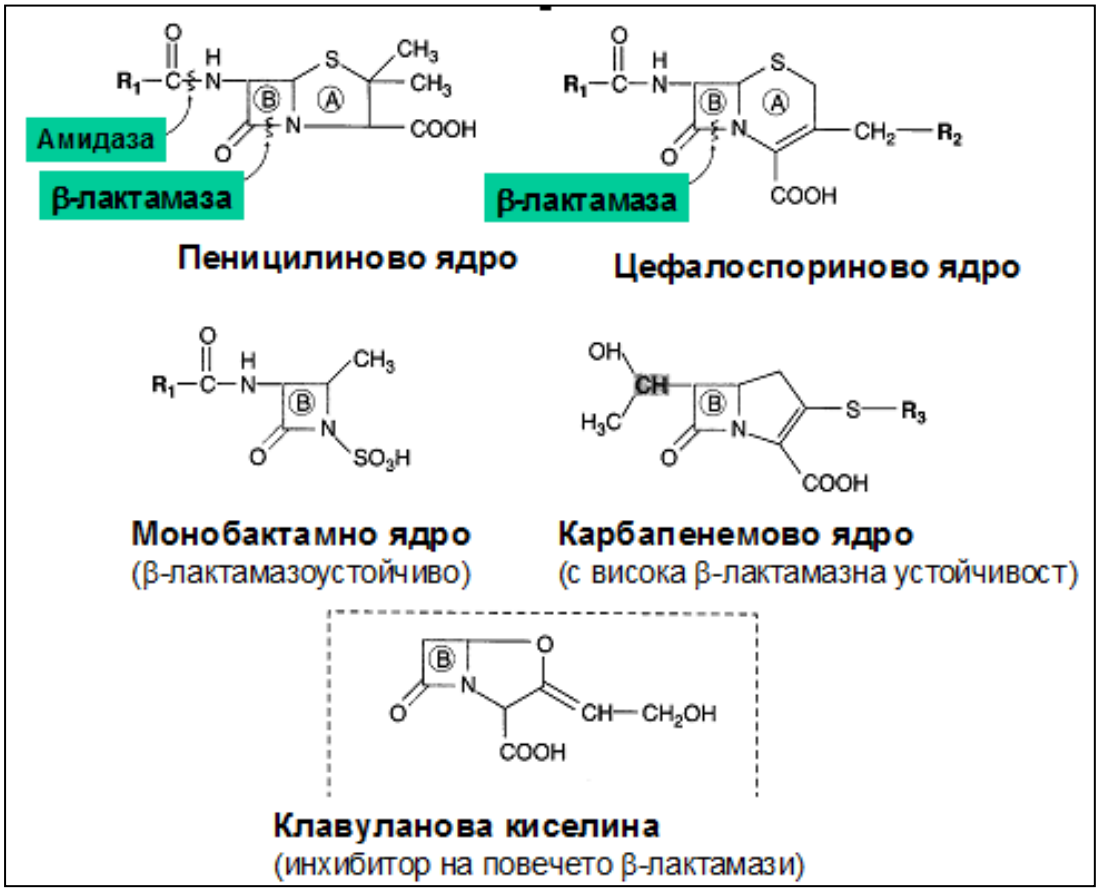
V. Принципи на рационалната антибиотикотерапия

1. При всеки отделен болен е необходимо да се реши дали той изобщо се нуждае от антибиотична терапия. *Прилагането на противомикробни средства само като "антипиретици" води до сериозни диагностични и лечебни затруднения.*
2. Най-ефективна е ранната терапия, защото в началото на инфекциите микроорганизмите се размножават бързо и са най-чувствителни към противомикробните средства.
3. Избраният въз основа на клиничното и микробиологичното изследване препарат трябва да се прилага в достатъчно високи дози. Използването на ниски дози често води до развитие на резистентност.
4. Оралното прилагане е много удобно за болния, но при спешни случаи, повръщане или лоша чревна резорбция се предпочита венозното или мускулното прилагане на антибиотиците.
5. Антибиотичната терапия не трябва да се спира или променя неоснователно. В повечето случаи за откриване на липса на ефект от една антибиотикотерапия при остри инфекции е необходимо най-малко тридневно приложение на препарата.
6. Не трябва да се употребяват без достатъчно основание едновременно два или повече антибиотика поради увеличаване на честотата и разнообразието на НЛР. В клиничната практика има тенденция към *монотерапия*, провеждана с високоактивни широкоспектърни препарати (предимно бета-лактами, ко-тримоксазол, терациклини, флуорохинолони).
7. Комбинирана антибактериална терапия е необходима:
   - за предотвратяване развитието на резистентност при *туберкулоза и лепра*;
   - за профилактика на масивна контаминация при големи операции;
   - при инфекции, развили се в областта на импланти;
   - за лечение на вътреболнични инфекции;
   - за разширяване на противомикробния спектър при критични инфекции с неидентифициран причинител, като например аминозиди с пеницилини при *септицемия*;
   - при гангрени, причинени от аеробни и анаеробни микроорганизми;
   - за лекуване на смесени бактериални инфекции, напримем при *чревна перфорация*;
   - за лечение на инфекции у имунокомпрометирани пациенти;
   - за получаване на синергичен ефект (напр. сулфаметоксазол/триметоприм при *пневмония, причинена от Pneumocystis carinii*).

8. Поради потискане на имунната система особено от противомикробни средства, потискащи биосинтеза на нуклеинови киселини и протени, е рационално *при рецидивиращи бактериални и вирусни инфекции противомикробната терапия да се комбинира с имуностимуланти*.
9. Да се отстранят всички фактори, затрудняващи лечението (липса на свободен дренаж при абсцес, обструкция на дихателните или пикочотводните пътища, и др.).
10. При увредена бъбречна функция е много важно да се проследява (мониторира) плазмената концентрация на лекарства, излъчващи се предимно с урината (аминозиди, цефалоспорини, полимиксини, хинолони).
11. В много случаи (особено при остри инфекции) терапията продължава три дни след клиничното оздравяване (нормализиране на температурата и др.). При някои заболявания (уроинфекции) е необходимо и микробиологично потвърждение (проведено след спиране на лечението) за излекуване на болния, защото изчезването на клиничната симптоматика нерядко предшества пълното унищожаване на микроорганизмите.
12. От гледна точка на терапията инфекциите могат да се разделят на две основни групи:
    - *инфекции, при които изборът на антибиотик е възможен веднага след определяне на клиничната диагноза*, защото причиняващият микроорганизъм е винаги един и същ и е чувствителен към определени антибиотици, напр. някои инфекции от хемолитични стрептококи (скарлатина, класически еризипел, ревматизъм), сифилис, петнист и коремен тиф и др.
    - *инфекции, при които изборът на антибиотик се прави едва след микробиологичното идентифициране на причинителя (урокултура, хемокултура) и след антибиотикограмата.* В този случай е възможно: а.) инфектиращият микроорганизъм да не се идентифицира от клиничната диагноза (напр. бронхопневмония, менингит, уроинфекции); б.) инфектиращият микроорганизъм се идентифицира от клиничната диагноза, но чувствителността му към антибиотиците не е установена (напр. при карбункул, флегмон, туберкулоза).
13. Антибактериална профилактика е необходима при:
    - Операция, свързана с чревна резекция; остър апендицит; коло-ректални операции; ампутации; в кардиоваскуларната хирургия; неврохирургията и др. Ако антибактериалните средства се инжектират мускулно, прилагането им трябва да започне още по време на премедикацията на болния. Ако обаче те се прилагат *венозно*, първото им инжектиране се прави по време на въвеждане на пациента в наркоза. Обикновено тази профилактика продължава не повече от 48 h.
    - Лица, които са имали контакт с болни от менингококов менингит, дифтерия и коклюш.
    - Пациенти с изразена неутропения (в тези случаи може да се очаква развитие обикновено на грамотрицателни бактериални инфекции).
    - Ухапвания от животни и хора (за предотвратяване развитието на стрептококови, стафилококиови и анаеробни инфекци, а също на сепсис).
    - Деца на майки, в чийто храчки са установени туберкулозни микобактерии.
    - Пациенти с рекурентни цистити, причинявани най-често от коли-бактерии и фекални анаероби.
    - Рани, замърсени с тетанични бацили.
    - Остър ставен ревматизъм (атакуват се стрептококи от група А).
    - Установяване на бактериурия след катетъризация или цистоскопия.
    - Екстракция на зъби или периодонтални операции при болни с клапни пороци, изкуствени сърдечни клапи, хроничен тонзилит, захарен диабет.

14. Лекарят трябва да бъде добре запознат с фармако- и токсикодинамиката на противомикробните лекарства, както и с възможните при всеки конкретен случай лекарствени взаимодействия. За *предотвратяване развитието на ендогенни суперинфекции, дисбиоза и хиповитаминози* следва парарелно с оралната антибактериална широкоспектърна терапия да се приемат подходящи препарати (*антимикотици, пробиотици, синбиотици, витамини от група В*).
15. Нерядко при избора на противомикробни средства е необходимо да се вземе предвид както тежестта на заболяването, така и социалния статус на пациента, а също и – цената на самите лекарства.

62. БЕТА-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ



❶ Пеницилини

Исторически преглед. *Биосинтетични пеницилини*: Benzylpenicllin (Penicillin G® – сухи флакони по 500 000 UI; по 500 000 UI/6 i.m.), Benzathin-benzylpenicillin (Benzacillin®), Phenoxymethylpenicillin, Procaine Penicillin

Бета-лактамазоустойчиви пеницилини: изоксазолилпеницилини (Cloxacillin; Dicloxacillin; Flucloxacillin; Oxacillin – caps. 500 mg, по 500 mg/6 h), Methicillin (в микробиологията)

Широкоспектърни пеницилини: аминопеницилини (Amoxicillin – caps. 500 mg, по 500 mg/6 h; Ospamox® – гранули за приготвяне на перорални суспензии с концентрация 250 mg/5 ml във флакони по 60 и 100 ml; ДД амоксицилин за деца е 50 до 90 mg/kg т. м., разделена в 3 приема; Ampicillin – film-tab. 500 mg, по 500 mg/6 h), карбоксипеницилини (Carbenicilln, Ticarcillin), уреидопеницилини (Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin) и др.

Протектирани с бета-лакатамазен инхибитор широкоспектърни пеницилини: Ampisulcillin® (ampicillin/sulbactam); Augmentin® (amoxicillin/acidum

clavulanicum в съотношение съответно 7:1 и 14:1) – film-tab. 625 mg , по 1 таблетка на 8 часа; Tazocin® (piperacillin/tazobactam)

Комбинирани пеницилини: Cloxampicin® (cloxacillin & ampicillin) – out of date

❷ **Цефалоспорини**

Цефалоспорини от I поколение: Cefalexin (caps. 500 mg, по 500 mg/6 h), Cefapirin, Cefalotin, Cefazolin

Цефалоспорини от II поколение: Cefamandole, Cefprozil (Cefzil® – tab. 500 mg), Cefuroxime (Zinacef® i.v.; Zinnat® – tab. 500 mg, по 500 mg/12 h; Zinnat® – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 50 ml, по 10 mg/kg/24 h, разделени в два приема)

Цефалоспорини от III поколение: Cefixime, Cefoperazone, Cefpodoxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone (Rocephine® – сухи флакони по 1 g; по 1 флакон i.m. на ден; Tercef®)

Цефалоспорини от IV поколение: Cefepime, Cefpirome

Цефалоспорини от V поколение: Ceftobiprole

Цефалоспорини с висока антипсевдомонасна активност: Cefoperazone, Ceftazidime

Цефалоспорини със значителна жлъчна екскреция: Cefamandole, Cefazolin, Cefoperazone, Ceftriaxone

Протектирани с бета-лакатамазен инхибитор цефалоспорини от III поколение: Sulperazon® (cefoperazone/sulbactam)

❸ **Карбапенеми:** Doripenem, Ertapenem, Meropenem, Tienam® (imipenem/cilastatin)

❹ **Монобактами:** Aztreonam

63. НЕБЕТА-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ

❶ **Аминогликозиди (аминозиди):** Amikacin, Bivacin® (neomycin/bacitracin), Gentamicin, Kanamycin, Netilmicin, Neomycin, Nemybacin® (neomycin/bacitracin – ung. ophth. 2,5 g), Paromomycin, Streptomycin, Tobramycin, Topocin® (neomycin & bacitracin); Spectinomycin (структурно сходен на аминогликозидите аминоциклитолов дериват)

❷ **Тетрациклини:** Doxycycline (caps. 100 mg), Methacycline, Minocycline, Oxytetracycline, Tetracycline, Tigecycline (полусинтетичен миноциклинов дериват). Терапевтична ефективност на доксицилин (Periostat®) в субантибактериални дози при одонтогенни инфекции

❸ **Амфениколи:** Chloramphenicol (хематотоксичност, grey baby синдром). Thiamphenicol

❹ **Макролиди:** Azithromycin ($t_{1/2}$ 40–68 h, tab. 500 mg), Erythromycin, Clarithromycin (с антихеликобактерна активност; Fromilid® – гранули за приготвяне на перорална суспензия с концентрация 125 mg/5 ml във флакони по 60 ml; ДД за деца над 6 месеца е от 10 до 15 mg/kg, разделена в 2 приема; Klacid SR® – таблетки със забавено освобождаване по 500 mg, по 1 таблетка на ден 5 дни за възрастни), Josamycin (слюнчена екскреция), Midecamycin, Oleandomycin (слюнчена екскреция), Roxithromycin (Rulid® – натрупва се в тонзилите и ГДП), Spiramycin (слюнчена екскреция), Rodogyl® (spiramicin/metronidazole)

❺ **Кетолиди** (сродни на макролидите): Telithromycin (Ketek® – дериват на еритромицина)

❻ **Линкозамиди (линкозамини):** Clindamycin, Lincomycin

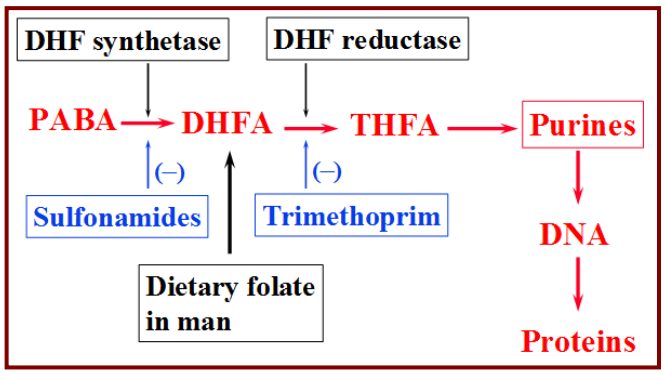
❼ **Полимиксини:** Colistin

❽ **Стрептограмини**: Synercid®

❾ **Гликопептиди:** Teicoplanin, Vancomycin

❿**Липопептиди:** Daptomycin (ефективен при инфекции, причинени от S. aureus)

(11) Други антибактериални антибиотици: Fusidic acid, Linezolid (синтетичен, повлиява Грам-положителни бактерии), Mupirocin (Bactrobran®), Fosfomycin (Monural® – уроантисептик)



64. СУЛФОНАМИДИ (конкурентни антагонисти на ПАБК)

❶ **Локални дерматологични сулфонамиди:** Silver Sulfadiazine, Sulfathiazole

❷ **Локални офталмологични сулфонамиди:** Sulfacetamide, Sulfadicramide (колир)

❸ **Сулфонамиди с незначителна чревна резорбция** (ентероантисептици): Sulfaguanidine

❹ **Сулфонамиди с добра чревна резорбция:** Sulfamethoxazole, Sulfametrole

❺ **Комбинирани сулфонамиди:** Co-Trimoxazole (sulfamethoxazole/trimethoprim): Biseptol®, Trimezol® – tab. 480 mg, по 960 mg/12 h)

❻ Сулфонамиди с антиулцерозна активност: Sulfasalazine

65. АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ ЛЕКАРСТВА

I. Противотуберкулозни лекарства

❶ **Препарати от I ред**

▲**Синтетични препарати:** Isoniazid (бързи и бавни ацетилатори; Rimicid® – tab. 100 mg), Ehtambutol (оптикотоксичен), Pyrazinamide

▲**Антибиотици**

Рифамицини: Rifampicin (Rifampin – USAN, Tubocin® – caps. 300 mg – по 600 mg в един прием)

Аминогликозиди: Streptomycin (в последно време посочван като препарат от II ред)

❷ **Препарати от II ред**

▲**Синтетични препарати**

Флуорохинолони (в комбинирани терапевтични режими за лечение на Multi Drug Resistance (MDR) туберкулоза и Mycobacterium avium complex инфекция при пациенти със СПИН): Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin

Други синтетични препарати: Ethionamide (препоръчва се в комбинация с гатифлокацин), Linezolid (последен резервен избор в комбинираната терапия на MDR туберкулоза)

▲**Антибиотици**

Рифамицини: Rifabutin (атакува Mycobacterium avium complex у болни от СПИН), Rifapentin

Макролиди (в комбинирани терапевтични режими за лечение на атипични микобактериални инфекции): Azithromycin, Clarithromycin

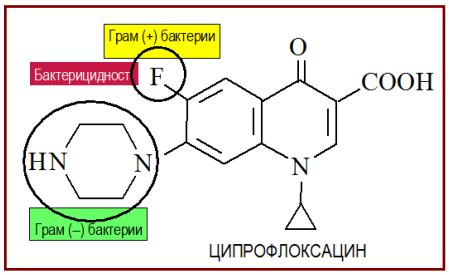
Аминигликозиди (алтернатива на стрептомицин при лечение на MDR туберкулоза и дисеминирана *Mycobacterium avium complex* инфекция при пациенти със СПИН): Kanamycin, Amikacin

Полипептидни антибиотици: Capreomycin (резервно лекарство при MDR туберкулоза)

Други антибиотици: Cycloserine (за лечение на ренална туберкулоза и MDR туберкулоза)

▲Съвременни противотуберкулозни комбинации

II. Антилепрозни лекарства: Clofazimine, Dapsone, Ethionamide, Rifampicin



66. ХИНОЛОНИ (КВИНОЛОНИ, ГИРАЗНИ ИНХИБИТОРИ)

❶ **Производни на налидиксовата киселина:** Acidum nalidixicum (Nelidix®), Acidum oxolinicum

❷ **Флуорохинолони:** Ciprofloxacin (film-tab. 500 mg, по 500 mg/12 h), Enoxacin, Grepofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin (Avelox® – film-tab. 400 mg, по 400 mg/24 h в продължение на 10 до 14 дни), Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin. Фармако- и токсикодинамика

Група	Препарати
Първо поколение	Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin
Второ поколение	Levofloxacin, Lomefloxacin
Трето поколение	Sparfloxacin, Gatifloxacin
Четвърто поколение	Moxifloxacin, Trovafloxacin

67. ОКСИХИНОЛИНИ И НИТРОФУРАНИ

❶ **Оксихинолини**

Ентероантисептици: Tilbroquinol

Уроантисептици: Nitroxolin (5-Nitrox®)

❷ **Нитрофурани**

Ентероантисептици: Nifuroxazide

Уроантисептици: Nitrofurantoin

68. ПРОТИВОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА

❶ **Противогрипни лекарства**

Циклични амини (активни предимно спрямо грипен вирус А): Amantadine, Rimantadine

Невраминидазни инхибитори (активни спрямо грипен вирус А и В): Oseltamivir (Tamiflu® – caps. 75 mg, по 75 mg/12 h p.o. 5 дни), Zanamivir (Relenza® – per inhalationem)

Имуностимуланти: *синтетични* (Inosine, Dipyridamole – ???), фитостимуланти (Dr. Theiss Echinacea forte, Esberitox N®, Imunobor®, Immunocomplex®) и антиоксиданти (Vitamin C – до 1 g/24 h p.o.)

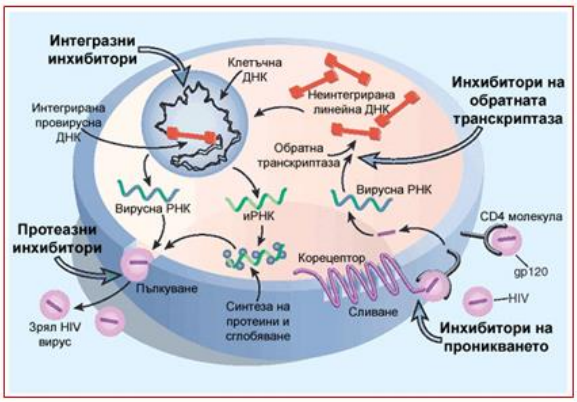
Ваксини срещу птичи грип [A(H5N1)]: Fluarix®, Fluogen®, Inflexal® V, Influvac®, Invivac®, Vaxigrip® (0,5 ml i.m. или дълбоко s.c. еднократно всяка есен)

Ваксини срещу свински грип [A(H1N1)]: Focetria®, Pandemrix®, Prepandrix®

❷ Антихерпесни препарати

Нуклеозидни аналози: Aciclovir (дермален крем 5% 5 g), Brivudine, Famciclovir, Ganciclovir, Idoxuridine, Penciclovir, Trifluridine, Valaciclovir, Valganciclovir

Ненуклеозидни аналози: Foscarnet





❸ Лекарства за лечение на СПИН (антиретровирусни лекарства)

Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на вирусната ДНК полимераза (обратна транскриптаза): Abacavir, Combivir® (lamivudine/zidovudine), Didanosine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir, Trizivir® (abacavir/lamivudine/zidovudine), Zalcitabine* (дерегистриран през 2006 г.), Zidovudine

Ненуклеозидни инхибитори на вирусната ДНК полимераза: Delaviridine, Efavirenz, Nevirapine

Протеазни инхибитори: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Kaletra® (ritonavir/lopinavir), Saquinavir

Корецепторни инхибитори: Enfuviritide (Fuseon®), Maraviroc

Интегразни инхибитори: Raltegravir

Лечение на опортюнистичните инфекции при СПИН: Pneumocystis carinii пневмония (високи дози co-trimoxazole 21 дни i.v./p.o.), орофарингеална кандидоза (Fluconazole 14 дни p.o.), туберкулоза (Rifabutin атакува Mycobacterium avium complex)

❹ Интерферони: Interferon alfa-1a (Roferon A®), Interferon alfa-2b (Intron A® – при хроничен хепатит и сарком на Kaposi), Interferon beta-1b (при мултипленна склероза), Interferon gamma (за имуностимулация), *Peginterferon* – рекомбинантен *пегилиран* интерферон алфа-2a (Pegasys® 180 mcg/7 дни s.c. при *хроничен хепатит С* като монотерапия или заедно с нуклеозидния аналог *Ribavirin*). **Пегилиран** означава свързан с **PEG** (**П**оли**Е**тилен**Г**ликол) интерферон алфа-1a, при което се **удължава** $t_{1/2beta}$ (респ. терминалния полуживот на препарата). Грипоподобни и други НЛР на интерфероните

69. АНТИЛУЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Пеницилини, макролиди, тетрациклини

70. АНТИМИКОТИЦИ

❶ Антимикотици, увреждащи ергостероловия биосинтез и нарушаващи пропускливостта на клетъчната мембрана

Имидазоли: Clotrimazole, Econazole, Ketoconazole, Miconazole (Daktarin® – орален гел 2% 40 g)

Триазоли: Fluconazole (Mycomax®), Itraconazole (Orungal®), Voriconazole

Алиламини: Terbinafine (Lamisil® – крем 1% 15 g), Naftifine

Морфолини: Amorolfine

Тиокарбамати: Tolciclate, Tolnaftate

Субституирани пиридони: Ciclopirox

Полиенови антибиотици: Amphotericin B, Nystatin (Fungistatin)

❷ Антимикотици, инхибиращи синтеза на нуклеинови киселини: Flucytosine

❸ Антимикотици, увреждащи клетъчната стена

Инхибитори на синтеза на бета-D-гликана (ехинокандини): Capsofungin, Micafungin

Антимикотици, потискащи хитиновия синтез: Griseofulvin

71. АНТИПРОТОЗОЙНИ ЛЕКАРСТВА

❶ Антималарийни лекарства

▲Препарати от растителен произход

Алкалоиди: Chinine (съдържащ се в Cortex Chinae)

Полусинтетични производни на артемизинина (изолиран от листата на използваното за лечение на малария в Китай растение Artemisia annua): Artesunate и Artemether, ефективни при тежка MDR малария

▲Аминохинолини: Chloroquine, Amodiaquine, Primaquine

▲Дихидрофолат-редуктазни инхибитори: Proguanil, Pyrimethamine

▲Тетрациклини: Doxycycline (при резистентност към Plasmodium falciparum)

▲Комбинирани препарати: Fansidar® (pyrimethamine & sulfadoxine), Riamet® (artemether & lumefantrine) при малария, причинена от *Plasmodium falciparum*

❷ Антитрихомонасни лекарства

▲ Нитроимидазоли: Metronidazole, Nimorazole, Ornidazole, Tinidazole

❸ Амебецидни лекарства

▲Аминохинолини: Chloroquine

▲Нитроимидазоли: Metronidazole, Ornidazole, Tinidazole

▲Еметини: Emetine и Dehydroemetine

▲Аминогликозиди: Paromomycin

❹ Антитоксоплазмозни лекарства

▲Антибиотици: Clindamycin, Spiramycin

▲Сулфонамиди: Co-Trimoxazole, Sulfadiazine

▲Дихидрофолат-редуктазини инхибитори: Pyrimethamine

❺ **Антиламблиазни лекарства**
▲**Нитроимидазоли:** Metronidazole, Ornidazole, Tinidazole
▲**Нитрофурани:** Furazolidone
❻ **Антибалантидиазни лекарства**
▲**Антибиотици:** Тетрациклинни, Paromomycin
▲**Нитроимидазоли:** Metronidazole
❼ **Лекарства за лечение на *Pneumocystis carinii* пневмония:** Co-Trimoxazole

72. АНТИХЕЛМИНТНИ И ЛОКАЛНИ АНТИЕКТОПАРАЗИТНИ ЛЕКАРСТВА

I. Антихелминтни лекарства

❶ **Антицестодни (антитениозни) лекарства:** Extractum Filicis maris aethereum fluidum, Niclosamide, Praziquantel
❷ **Антинематодни лекарства (лекарства против кръгли глисти):** Albendazole, Ivermectin, Levamisole (Decaris® – tab. 150 mg), Mebendazole, Piperazine (Helmicid®), Pyrantel
❸ **Антитрематодни лекарства:** Oxiclozanide, Praziquantel

II. Локални антиектопаразитни лекарства

❶ **Скабициди:** Benzyl benzoate (Acarol®), Sulfur praecipitatum
❷ **Педикулоциди:** Malathion (Pedilin®), Permethrin, Temefos
❸ **Репеленти:** Autan® (срещу комари), Icaridin® (намазва се по откритите части на тялото и отблъсква комарите в продължение на 3–4 h), Raid Max® (срещу пълзящи насекоми)

73. АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФЕКТАНТИ

❶ **Окислители:** Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3%. Притежава антисептичен, хемостатичен, дезодориращ, депигментиращ и механичен почистващ ефект, дължащи се на *мощно оксидантно действие, свързано с продуциране на свободни радикали* (**˙OH**), чрез които се увреждат липиди, протеини, ДНК и други жизнено важни клетъчни компоненти в микроорганизмите; Kalii permanganas
❷ **Халогенни препарати**
▲*Хлорни препарати*: Calcium hypochlorosum (хлорна вар), Natrium hypochlorosum (белина), Chloramin B®
▲*Йодни препарати*: Iodoformium, Povidone-Iod (Braunol®, Braunovidone®, Iodosorb dressing® (импрегнирана с йод превръзка), Jodasept®, Povidone Jodine)
❸ **Детергенти (ПАВ):** Benzalkonii bromidum (Sterinol®), Benzalkonii chloridum (Filmolens®, Purolens®), Cathejell with lidocaine (уретрален гел, съдържащ хлорхексидин и лидокаин), Chlorhexidine (Hibiscrb®, Hibitane 0.5%), Septonex (Mucoseptonex®, Mucoseptonex E®, Ophthalmoseptonex®)
❹ **Феноли:** Eucalyptol (Cineol), Eugenol, Phenolum purum, Thymol (фенолов коефициент 30 при много ниска токсичност), Chlor-Phenol (Triclosan® – *канцерогенен ???*), Chlor-Phenol-Camphora (fl. 50 ml), Tricresol-Formalin
❺ **Алдехиди:** Formaldehyde, Formalin, Methenamine (Hexamin®), Glutaraldehyde, Paraformaldehyde (*канцерогенен ???*)
❻ **Алкохоли:** Manusterol B®, Sargosept®, Spiritus Vini (aethilicus)

❼ **Багрила:** Ethacridine (Rivanol®), Methyltionin (Methylenum coeruleum), Trypavlavin

❽ **Соли на тежки метали:** Argenti nitras, Collargol®, Cupri sulfas, Zinci sulfas

❾ **Етерични масла и фитопрепарати**

▲**Етерични масла:** Oleum Anisi (масло от анасон с активен принцип *анетол*), Oleum Eucalypti (масло от евкалиптово дърво с активен принцип *евкалиптол*), Oleum Eugenoli (масло от карамфило дърво с активен принцип *евгенол*), Oleum Thymi (масло от мащерка с активен принцип *тимол*), Oleum Menthae (ментово масло с активен принцип *ментол*), Oleum Terebinthinae rectificatum (терпентиново масло с активни принципи *терпените пинен, камфен, лимононен; получава се от бял бор – Pinus silvestrus L.*)

▲**Фитопрепарати в хуманната медицина:** Revulsan®, Rhinolex®

▲**Дентални фитопрепарати:** Kamillosan®, Maraslavin®, Peflavit C®

❿ **Стоматоантисептици и фарингеални антисептици**

▲**Хлорхексидин-съдържащи антисептици:** Corsodyl Min®, Eludril®, GUM® Paroex, Hexisept®, Hexoral®, Parodium®, PerioChip®, Septadin®, Septofort® , Trachisan® (thyrothricin & chlorhexidine & lidocaine)



▲**Антимикотици:** Fluconazole, Fungostatin® (Nystatin), Miconazole (Daktarin® – орален гел 2% 40 g)

▲**Други антисептици:** Efisol®, Septolete® – таблетки за смучене (съдържащи Benzalkonii chloridum, Levomenthol, Oleum Menthae, Oleum Eucalypti и Thymol), Strepsils®, *антибиотици* (Fusafungine®), *антибиотици и локални анестетици* (Tyrcine®), *антисептици и локални анестетици* (Orofar®), *антисептици с локални анестетици и антибиотици* (Trachisan®), *ензимни препарати* (Lyso-6®)

(11) Препарати за хирургично обеззаразяване на ръцете: Hibiscrub®, Hibitane®, Manuscrub®, Manusterol B®, Sargosept®

(12) Препарати за обеззаразяване на оперативното поле: Betadine®, Braunol®, Hibitane®, Povidone Jodine®, Solutio Iodi spirituosae 5%, Spiritus Vini 70%

74. ЛЕКАРСТВА ПРЕДИМНО ЗА ЛОКАЛНА ДЕНТАЛНА ТЕРАПИЯ[1]

I. Лекарства за профилактика на зъбен кариес

❶ **Флуориди (Natrii fluoridum):** *Zymafluor®* – перорален разтвор 0,114% 20 ml, от който 4 к съдържат 0,25 mg натриев флуорид, и таблетки по 0,25 mg (оп. 400 бр.) и 1 mg (оп. 250 бр.).

❷ За интензивна **локална антикариесна профилактика и реминерализация** се прилагат **гелове, лакове и емулсии** с различна концентрация на натриев флуорид: *Aquafluor®, Difluena Gel®, Difluena Lak®, Fluor Opal®, Fluor protector®, Sensigel®, Smartfluorid® lacquer.*

[1] За подробности виж WEB-сайта: **www.medpharm-sofia.eu/Лекции и тестове/Локални дентални лекарства** и ***Фармакотерапевтичен справочник*** – VII изд. Под редакцията на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „Арсо", София, 2010, 804–817.

II. Средства за локална орална противовъзпалителна и антиинфекциозна терапия

❶ Дроги, съдържащи танини

Folia Cotini (листа от смрадлика), Folia Salviae (листа от градински чай), Herba Hyperici (стрък от жълт кантарион), Herba Basilici (стрък от босилек), Folia Plantaginis (листа от жиловлек)



❷ Дроги, съдържащи биофлавоноиди

Flores Chamomillae (цветовете от лайка), Flores et folia Tiliae (цветове и листа от липа)

❸ Етерични масла: Oleum Eucalypti (с активен принцип евкалиптол), Oleum Eugenoli (активен принцип евгенол), Oleum Thymi (активен принцип тимол)

❹ Фитопрепарати: Kamillosan® (съдържа Extractum florum Chamomillae, Ol. Menthae и Ol. Anisi) – спрей и 1% унгвент. **Maraslavin®** (fl. 100 ml) – микстура, съдържаща декокти от Fl. Caryophylli (цветове на карамфилово дърво), черен пипер и джинджифил. **Peflavit C®** – обвити таблетки, съдържащи биофлавоноиди, изолирани от жълтия канатарион.

❺ Локални орални антимикотици: Miconazole (Daktarin® – орален гел 2% 40 g)

❻ Хлорхексидинови и други стоматоантисептици: Efisol® (деквалин и вит. C), **Eludril®** (хлорхексидин 0,1% и хлорбутанол 0,5%). **Corsodyl Min®** – 0,2% разтвор на *хлорхексидин;* **GUM® Paroex** – венечен гел, съдържащ *Chlorhexidine* 0,12%, токоферол и пантенол. **Hexisept®** – таблетки за смучене, съдържащи 5 mg *chlorhexidine digluconate.* **Hexoral®** – спрей, съдържащ 0,02% *hexetidine.* **Parodium®** – венечен гел, съдържащ Chlorhexidine digluconate 0,02% и екстракт от Rheum Palmatum (ревен). **PerioChip®** (съдържа 2,5 mg *Chlorhexidine digluconate).***Septadin®** – 0,2% разтвор на *Chlorhexidine* digluconate 115 ml. **Septolete®** – таблетки за смучене, съдържащи Benzalkonii chloridum, Levomenthol, Oleum Menthae, Oleum Eucalypti и Thymol. **Trachisan®**.

❼ Метални соли: Polyminerol® (течност във флакони по 100 ml) – колоидално-солев стандартизиран разтвор на медицинска луга от Поморийското езеро, съдържаща соли на магнезия, калция, желязото и др. **Zinci oxydum. Argenti nitras.**

❽ Ензими: Lyso-6® – лингвети, съдържащи лизозим и витамин B_6

❾ Нестероидни противовъзпалителни лекарства: Benzydamine (Tantum Verde P® – таблетки за смучене без захар, по 3 mg). **Ginvasin®** – гел, съдържащ танинов екстракт от *листа на смрадлика (Folia Cotini)*, троксевазин и индометацин. **Nifluril gingival®** – гел, съдържащ 3% глицинамид на *нифлумовата киселина (НСПВЛ) и 0,2% хлорхексидин (ПАВ)*. **Dicloral®** – перорален разтвор на *диклофенак* с концентрация 7,4 mg/ml 200 ml.

❿ Препарати, съдържащи ГКС: Indextol® (oleandomycin/indometacin/dexamethasone) – *орално-мукозна паста* 5 g. **Neopredin®** (prednisolone/neomycin/chlorhexidine) – *гингивален гел.* **Dontisolon®** (prednisolone, neomycin, tripsine и chymotripsine) – *гингивален унгвент.* **Celestone S colloidal®** (betamethasone/sulfacetamide). **Lorinden N®** (flumetasone/neomycin) – унгвент.

(11) Адхезивни зъбни пасти и други средства, стимулиращи регенеративните процеси: Solcoseryl dental® – депротеинизиран, неантигенен и апирогенен *хемодиализат, получен от кръвта на бозаещи телета,* съдържащ гликолипиди, нуклеозиди, нуклеотиди, аминокиселини,

олигопептиди и незаменими микроелементи. **Gengigel®** – *гингивален* гел в туби и *предварително напълнени спринцовки* и *гингивален спрей* във флакони 50 ml с активен принцип на *хиалуронова киселина*.

III. Полимикробни имуностимуланти (дентални ваксини)

Dentavax® – таблетки за смучене, съдържащи 36 mg лиофилизат от убити микроорганизми на L. acidophillus, S. pyogenes, S. aureus, K. pneumoniae и C. albicans. Dentavax® е *локална ваксина*, показана при *хронични гингивити и пародонтити*, след екстирпация на зъби и при разраняване от зъбни протези. Курсът на лечение е 15–30 дни. В продължение на 1 година могат да се проведат 2–3 профилактични, респ. лечебни курса. **Imudon®** съдържа по 50 mg *лизат от бактериални и гъбичкови антигени.*

IV. Лекарства за девитализация на зъбната пулпа

Повечето одонтогенни инфекции са свързани с **формиране на зъбна плака**. *Porphyromonas gingivalis* най-често причинява периодонтит. **Микроорганизмите, предизвикващи пулпит**, са същите, причиняващи кариес: *стрептококи* (S. mutans, S. mitis, S. sanguis и S. salivarius), *млечнокисели резидентни бактерии* (L. acidophilus и L. casei), *анаеробни микроорганизми* (фузиформени бактерии – F. necroforum и други, които се размножават главно във венечните джобове; бактероиди (B. oralis); Prevotella melaninogenica (с ендотоксина си предизвиква възпаление и деструкция на венците, а колагеназата която освобождава разрушава лигаментите, фиксиращи зъба към алвеолата; същият микроорганизъм участва в етиопатогенезата на улцерозния гингивит), *актиномицети* (A. odontolyticus).

В последните години използването на арсеникови и други девитализиращи препарати е ограничено. Чрез адекватна локална анестезия може безболезнено да се екстирпира зъбната пулпа без нейната предварителна девитализация, което е препоръчително в съвременната ендодонтия.

❶ Арсенови девитализиращи пасти

Arsenical devitalizing fibre® – *паста* във флакони 5 g, съдържаща 34% арсенов триоксид, 40% прокаин и антисептик. **Caustinerf arsenical®** – *паста 4.5 g,* съдържаща ефедрин, лидокаин и арсенов триоксид (девитализация се развива след 3 до 5 дни). **Kavinerv® rapid** – *паста,* съдържаща ефедрин, лидокаин и аресенов триоксид (девитализация се развива след 24 до 48 h).

❷ Формалдехидни и други девитализиращи препарати: Tricresol-Formalin – *разтвор във флакони* по 50 ml. **Devitalizing fibre, arsenic free®** – *паста за девитализация на зъбната пулпа* във флакони, съдържаща 46% polyoxymethylene и 37% procaine. **Necronerve** – *паста за девитализация на зъбната пулпа*

V. Стимулатори на слюнкоотделението

SDI saliva stimulator® – аерозол, съдържащ 250 еднократни дози и таблетки (пастили) с аромат и вкус на касис. **Cevimeline** (Evoxac® – капсули 30 mg; ДД: 3 x 30 mg p.o.) – стимулира M_3-холинорецепторите в екзокринните жлези, вкл. слюнчените. Показан е при синдрома на *Sjoegren (ксеростомия)*.

VI. Лекарства, прилагани при апикални периодонтити[2]

Острият инфекциозен апикален периодонтит е възпаление от пулпен произход, засягащо периапикалния периодонциум и съседните костно-мозъчни

[1] Въпросът е детайлно разработен от д-р Е. Радева в кн.: *Фармакотерапевтичен справочник* – VII изд. Под редакцията на Ив. Ламбев. Мед. Изд. „Арсо", София, 2010, 817–821, също в учебника по фармакология за студенти по хуманна медицина – II издание (2010) и в сайта **www.medpharm-sofia.eu/Лекции и тестове/Локални дентални лекарства**.

пространства. Той изисква спешна дентална помощ. **Хроничният инфекциозен апикален периодонтит** е възпаление от пулпен произход, изразяващо се с деструкция *на периапикалния периодонциум*, която се визуализира *рентгенографски*.

При **лечението на периодонтитите** се цели отстраняване на микроорганизмите и техните токсини, дрениране на ексудата, овладяване на възпалителния процес в периапикалните тъкани и стимулирне на оздравителния процес, херметично запълване на кореновия канал Отстраняването на етиологичния фактор изисква механична и химична обработка на кореновия канал.

❶ Разтвори, използвани за промиване на ендодонта (ендодонтски ириганти)

Дестилирана вода, Уреен пероксид, Физиологичен разтвор, Chlorhexidine gluconate 2%, Hydrogen peroxide, Citric acid, EDTA (Calcinase®, Calcinase-slide, Glyde™ File Prep, Smear Clear 17% EDTA®), Sodium hypochlorite, *Spiritus Vini (*70 до 90%)

❷Лекарства, използвани като междинна вложка в кореновия канал за повлияване на остатъчната бактериална инфекция

▲**Calcium hydroxide:** Calcident 450®, Calxyd®, Calcipro®

▲**Калциево-хидроксидни щифтове:** Hygenic® Calcium Hydroxide Points, Roeko Calcium Hydroxide Plus Points®

▲**Хлорхексидинови щифтове:** Roeko Active point Chlorhexidine®

▲**Фенолови деривати:** Chlorphenol–Camphora®, Para-Chlor–Phenol®

▲**Комбинирани дентални пасти:** Cresophene®, Indextol®, Osomol 3 – Fl/14 ml, *Rockle® 4,* Rockle® 8, Septomixine forte®

❸ Лекарства за електрофоретично въвеждане в инфектирани коренови канали

▲**Калиев йодид** (за фронтални зъби)

▲**Йод-калиев йодид** – за дистални зъби (йодът се въвежда с катода при сила на тока до 3 mA и продължителност до 20 min)

▲**Мед-калциев хидроксид** (въвежда се с катода)

Антибиотици (доксициклин или амикацин) – активен електрод е анодът)

❹ Каналопълнежни средства

▲**Цинков оксид-евгенолови пасти:** Cortisomol®, Endomethasone®

▲**Формалин-резорцинови каналопълнежни средства:** Foredent®, Forfenan®, Spad®

▲**Епоксидни смоли:** AH 26®, AH 26 Silver free®, AH plus®

▲**Калциево-хидроксидни салицилати:** Apexit Plus®, Sealapex®

▲**Глас-йономерни цименти:** Endion®

▲**Дентин-адхезивни системи:** Real Seal, Resilon, Resilon sealer, Самоецващ праймер *(функционален мономер, който се поставя в кореновия канал до работната дължина)*

❺Gutta percha

Гутаперка се *използва при студени и топли техники за обтуриране на кореновите канали. Произвежда се под форма на щифтове със следния състав*:

▲**Гутаперка 18–22% матрикс**

▲**Метални сулфати 1–18% контрастно вещество**

▲**Пластмаса 1–4% пластификатор**

▲**Цинков оксид 59–76% пълнеж**

75. ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА





I. Цитотоксични средства (инхибитори на ДНК-синтеза, цитостатици или химиотерапевтици)

❶ **Алкилатори.** В организма те се превръщат в алкилови радикали, които се свързват с азота от седма позиция на гуаниновите остатъци в двете вериги на ДНК и нарушават нейната редупликация и транскрипция.

▲**Азот-ипритни аналози:** Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide

▲**Нитрозуреи:** Carmustine, Lomustine

❷ **Антиметаболити.** Представляват аналози на метаболити, участващи в синтеза на нуклеиновите киселини, която те блокират по конкурентен механизъм. Предизвикват т. нар. *„летални синтези".*

▲**На пиримидина:** 5-Fluorouracil и Xeloda® – при метастатичен колоректален карцином; Cytarabine, Gemcitabine (при карцином на белия дроб, панкреаса и гърдата), Teysuno® (tegafur & gimeracil & oteracil – при рак на стомаха в напреднал стадий)

▲**На пурина:** Cladribine, Fludarabine, Mercaptopurine (при остра левкемия у деца)

▲**На фолиевата киселина:** Methotrexate (при остри левкози и хорионепителиом), Pemetrexede, Ralitrexed

▲**Антиметаболити на уреята:** Hydroxycarbamide (за лечение на *резистентна хронична хронична миелогенна левкемия и меланом)*

❸ **Препарати от растителен произход**

▲**Vinca-алкалоиди** (*митотични инхибитори*): Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine

▲**Подофилотоксинови аналози** (*инхибират топоизомераза II*): Etoposide (при дребноклетъчен белодробен карцином), Teniposide

▲**Таксани** (*засилват микротубулната полимеризация* и блокират клетъчната митоза): Docetaxel, Paclitaxel

▲ **Камптотецини** (*инхибират топоизомераза I*): Irinotecan, Topotecan

❹ **Цитотоксични антибиотици** (*блокират биосинтеза на нуклеинови киселини*)

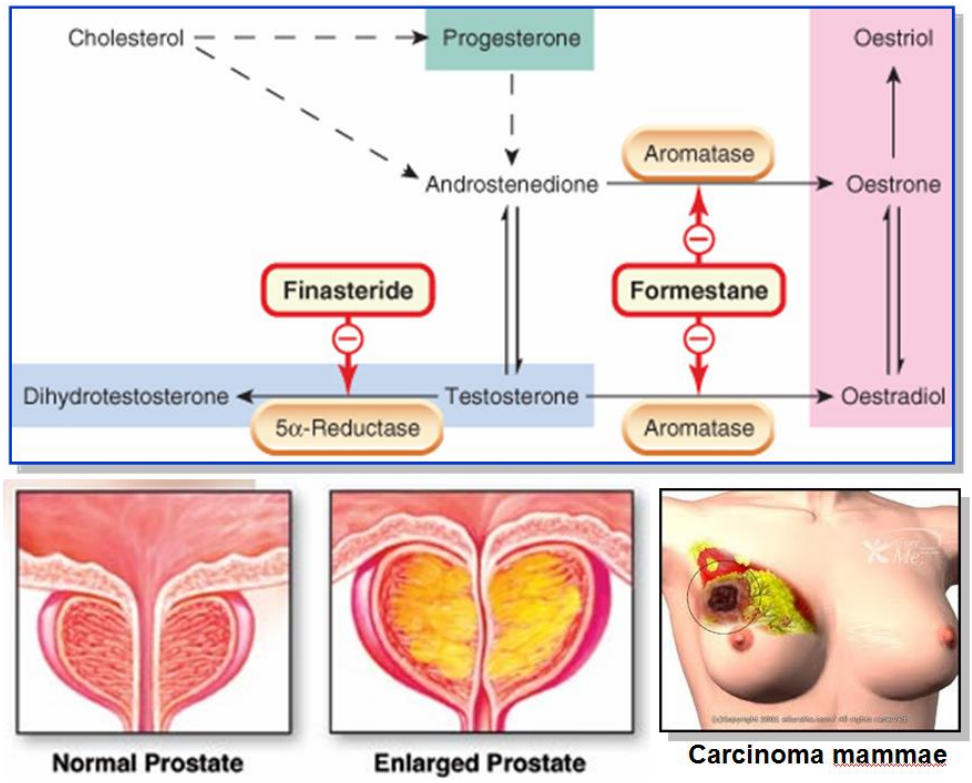
▲**Антрациклини:** Doxorubicin (с кумалативна кардиотоксичност), Epirubicin, Idarubicin, Myocet® (*непегилиран липозомален* доксорубицин)

▲**Антрациклинови аналози:** Mitoxantrone (при левкемии и лимфоми)

▲**Други антибиотици:** Bleomycin, Mitomycin C (за инстилации при карцином на пикочния мехур след ТУР – трансуретрална резекция)

❺ **Платинови координационни комплекси:** Carboplatin и Cisplatin при яйчникови тумори (НЛР – повръщане и нефротоксичност), Oxaliplatin

II. Ендокринни средства (хормони и антихормони)



❶ **Глюкокортикоиди:** Dexamethasone, Prednisolone

❷ **Полови хормони и сродни съединения**

▲**Прогестини:** Gestonorone, Medroxyprogesterone

▲**Андрогени:** Testosterone

❸ **Антагонисти на половите хормони и сродни съединения**

▲**Антиандрогени:** Biculatamide, Cyproterone (Androcur®), Flutamide

▲**Инхибитори на ароматазата** (потискат превръщането на андрогените в естрогени): Aminoglutethimide, Exemestane (Aromasin®), Formestane, Letrozole

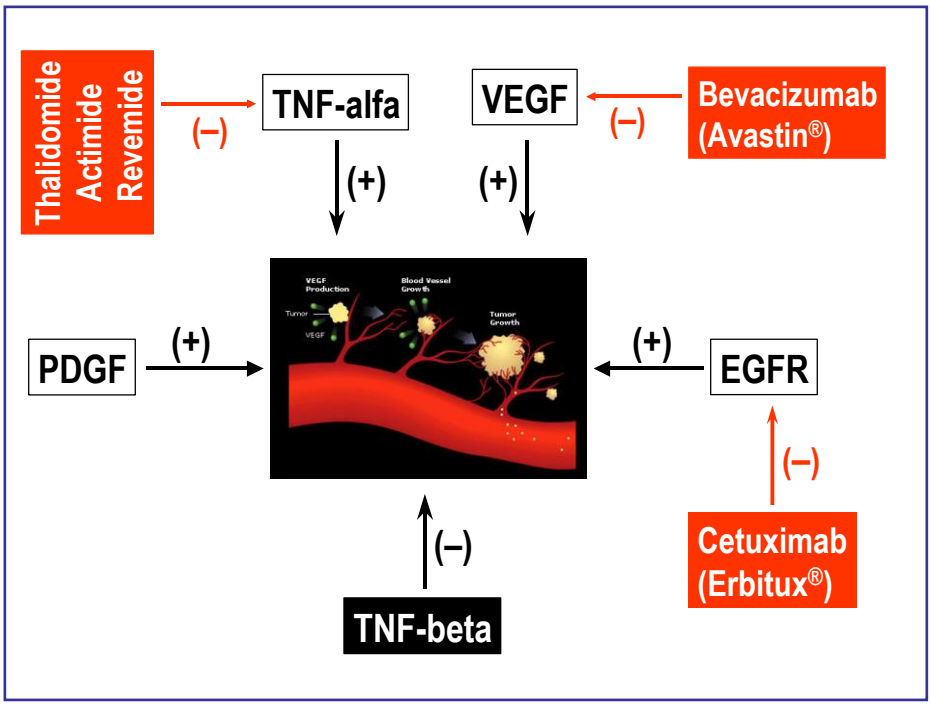
▲**Антиестрогени:** Fulvestrant (чист естроген-рецепторен антагонист), Tamoxifen (само *транс-изомерът е антиестроген*), Toremifene

▲**Инхибитори на 5-алфа-редуктазата** (потискат превръщането на тестостерона в по-активен дихидротестостерон): Dutasteride, Finasteride

▲**Гонадотропин-рилизинг аналози-агонисти** (при carcinoma prostatae и carcinoma mammae): Buserelin, Goserelin, Leuprorelin (Leuprolide), Nafarelin, Triptorelin

III. Таргетни лекарства

▲Изучаване генетиката на злокачествените тумори доведе до създаване на нов вид **системна противотуморна терапия** наречена таргетна (прицелна или мишенна). Тя е съобразена с генома на пациента. Средствата за таргетна терапия представляват *високотехнологични биопродукти*, чиито ефекти са свързани с наличието на определен генетичен дефект, върху който те въздействат. Това направи голяма част от съвременната медицинска онкология *генетика, епигенетика, молекулярна биология и диагностика от най-висок клас*.



▲Таргетните лекарства *имат рецепторен механизъм* на действие. Те въздействат *върху един или повече растежни, супресорни, тумор-некротизиращи и други фактори, изпълняващи ключова роля в биогенезата на малигномите, като например*: съдовоендотелен растежен фактор (VEGF) с рецептори 1, 2 и 3; епидермален растежен фактор (EGF) с рецептор-1 и рецептор-2 (HER2); произхождащ от тромбоцитите растежен фактор (PDGF) с рецептори алфа и бета; плацентарен растежен фактор (PlGF); тумор-некротизиращ фактор алфа (TNFα) и др. *Понастящем прицелна терапия се прилага при рак на белия дроб, колона, млечната жлеза, простата, бъбреците* и др.

▲**Моноклонални антитела (MAB)**

Bevacizumab (Avastin® – VEGF-инхибитор) и *Cetuximab* (EGFR-инхибитор) – при метастатичен рак на колона и ректума; Panitumumab (при метастатичен колоректален карцином, експресиращ EGFR); *Rituximab* (при неходжкинови лимфоми); *Trastuzumab* (Herceptin® – при

carcinoma mammae със свръхексперсия на рецептор-2 на човешкия епидермален растежен фактор – HER2)

▲**Протеинкиназни (тирозинкиназни) инхибитори:** *Erlotinib* (при недребноклетъчен рак на белия дроб и рак на панкреаса; инхибира ERFR тип 1, наричан още HER1); *Everolimus* (Afinitor® – при авансирал бъбречно-клетъчен карцином при неуспешна анти-VEGF терапия; включва се също в коронарните стентове като имуносупресор, предотвратяващ рестеноза; Everolimus е *mTOR инхибитор* – **m**ammalian **T**arget **O**f **R**apamycin); *Imatinib* (Glivec®) – ихибира пролиферацията на свежи левкемични клетки, показан при хронична миелогенна левкемия и стромални тумори на СЧТ; *Lapatinib* (при рак на гърдата със свръхексперсия на HER2); *Nilotinib* (при резистентна на иматиниб хронична миелогенна левкемия); *Pazopanib* (инхибира рецептор-2 на VEGF, показан при напреднал бъбречно-клетъчен карцином); *Sorafenib* (при бъбречноклетъчен и хепатоцелуларен карцином)

▲**Инхибитори на продукцията на TNFα:** *Thalidomide (*при сарком на Капоши, глиобластом, мултиплен миелом, erythema nodosum leprosum*) и аналози*

IV. Инхибитори на костната резорбция и метастазиране

Всички **бифосфонати** (*ибандронат, клодронат, золедронат*) досега в страните, в които са въведени, имат регистрация както за лечение на остеопороза, така и за лечение на осална дисеминация от основното заболяване. Те стабилизират костната плътност, нарушена както по бенигнени причини, така също потискат функцията на остеокластите и предизвикват стабилизиране на скелета, намаляват болката и фрактурите при болни с костно метастазиране. Дори при пациенти с остеобластни (натрупващи се) костни метастази има терапеветичен ефект от приложението на бифосфонати. Това е така поради фактът, че около остеобластните зони се намират микрозони на остеолиза, които по-късно са причина за костни девиации и понякога фрактури.

V. Модификатори на биологичния отговор в онкологията

❶ **Цитокини**

▲**Интерлевкини:** IL-2 (*с тежки НЛР*) при ренален карцином

▲**Интерферони** (повишават активността на макрофаги и килърни клетки): Interferon alfa-2a и 2-в (при малигнен меланом, сарком на Капоши и хронична миелогенна левкемия)

❷ **Ваксини:** *BCG Immunotherapeuticum* (за инстилации на пикочния мехур след ТУР на аденокарцином); Katraps™, *Silgard® и Cervarix®* (за профилактика на carcinoma colli uteri, предизвикан от HPV (човешки папиломен вирус)

VI. Лъчелечение

▲**Радиофармацевтици** (радионуклиди – облъчват с бета-лъчи): ^{131}I, ^{32}P (Sodium phosphate), ^{183}Pal – паладий, ^{145}Sm – самарий, ^{89}Sr – стронций)

▲***Брахитерпия*** (локално при рак на простата и влагалището)

▲**Фотодинамична палиативна противотуморна терапия** (облъчване с лазерна светлина с последващо образуване на свободни радикали): Porfimer, Temoporfin

VII. Лекарства за поддържащо лечение на онкоболни

❶ **Антиеметици:** 5-HT_3-блокери, D_2-блокери, H_1-блокери, ГКС
❷ **Аналгетична стълбица при хронична туморна болка (по СЗО)**
▲*Първо стъпало (лека болка)*: Paracetamol или НСПВЛ
▲*Второ стъпало (лека към умерена болка)*: Слаб опиоид (Codeine, Dihydrocodeine) ± Paracetamol и/или НСПВЛ
▲*Трето стъпало (умерена към силна и непоносима болка)*: Силен опиоид (Morphine sulphate, Fentanyl – Durogesic® TTS през 72 h, Pethidine – Lydol®) ± Paracetamol и/или НСПВЛ
❸ **Уротелопротектори:** Mesna (съдържа SH-групи, посредством които образува хелатни нетоксични комплекси с акроленина – канцерогенен метаболит на цикло- и ифосфамида)
❹ **Кардиопротектори:** Dexrazoxane
❺ **Хематопротектори**
▲*Миелоидни растежни (колонистимулиращи) фактори*: Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim, Pegfilgrastim (PEG – полиетиленгликол), Sargramostim
▲*Мегакариоцитни (тромбопоетични) растежни фактори:* Oprelvekin (IL-11)
▲*Еритропоетини:* Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta
❻ **Антидоти на антагонистите на фолиевата киселина:** Calcium folinate (Leucovorin® – тетрахидрофолиева киселина)
❼ **Анксиолитици и антидепресанти**
❽ **Ноотропи и церебрални вазодилататори** (при психоорганичен синдром)
❾ **Лекарства за парентерално хранене** (при серумен албумин < 34 g/L и серумен трансферин < 1.5 g/L) и др.

76. ИМУНОМОДУЛАТОРИ

I. Имуностимуланти

❶ **Цитокини**
▼**Интерферони** (повишават активността на макрофаги и килърни клетки): Interferon alfa-2a и 2-в (при малигнен меланом, сарком на Капоши и хронична миелогенна левкемия), Interferon gamma-1b, Peginteferon alfa-2a (Pegasys® – при хистологично доказан хроничен хепатит С)
▼**Интерлевкини:** IL-2 (при меланом и бъбречно клетъчен карцином), IL-11 (Oprelvekin − INN, тромбопоетичен растежен фактор, показан при тромбоцитопения), IL-15 (Стимулира апоптозната инхибиция, показан при метастичен меланом и бъбречно клетъчен карцином), IL-18 (заедно с IL-12 индуцира клетъчно-медиирания имунитет). Като инфламаторен медиатор IL-18 участва в патогенезата на тиреоидит на Хашимото и болест на Алцхаймер. Той също потиска VEGF в окото и инхибира ретиналната неоангигенеза.
Миелоидни растежни (колонистимулиращи) фактори: Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim, Pegfilgrastim (PEG – ПолиЕтиленГликол)

Мегакариоцитни (тромбопоетични) растежни фактори: Thrombopoetin, *вж. още IL-11* по-горе

❷ **Еритропоетинови препарати:** Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta

Ваксини	**Заболявания, спрямо които създават активен специфичен имунитет**
(1) Бактериални	▲Антракс ▲Бруцелоза ▲Възвратен тиф ▲Дифтерия ▲Коклюш ▲Коремен тиф ▲Менингоков менингит ▲Пневмонии, причинени от S. pneumoniae ▲Тетанус ▲Холера ▲Хронични H. influenzae B инфекции ▲Хронични дентални инфекции ▲Хронични респираторни инфекции ▲Хронични стафилококови инфекции ▲Урогенитални инфекции, причинени от T. vaginalis ▲Хронични уроинфекции ▲Чума
(2) Вирусни	▲Бяс ▲Вирусни енцефалити ▲Грип ▲Жълта треска ▲Морбили ▲Папилома-вирусни инфекции ▲Паротит ▲Полиомиелит ▲Ротавирусна диария ▲Рубеола ▲Хепатит A ▲Хепатит A и B ▲Хепатит B ▲Херпесни инфекции
(3) Комбинирани – бактериални и вирусни	▲Дифтерия, коклюш, полиомиелит и тетанус ▲Дифтерия, коклюш, полиомиелит, тетанус, хепатит B ▲Дифтерия, полиомиелит и тетанус ▲Дифтерия, рубеола и тетанус ▲Дифтерия, хепатит B и тетанус ▲Дифтерия, хепатит B, коклюш и тетанус ▲Дифтерия, хронични H. influenzae B инфекции, коклюш, полиомиелит, тетанус и хепатит B ▲Дифтерия, хронични H. influenzae B инфекции, коклюш, тетанус и хепатит B ▲Дифтерия, хронични H. influenzae B инфекции, коклюш, тетанус, хепатит B и менингококи (A + C) ▲Коремен тиф и хепатит B ▲Коремен тиф и хепатит B ▲Хронични H. influenzae B инфекции и хепатит B ▲Хронични H. influenzae B инфекции и полиомиелит

❸ **Биопродукти, създаващи имунитет срещу определени инфекциозни причинители**

Имуноглобулини: Imogam Rabies®, Imunovenin®, Tetaglobine®

Антитоксични серуми: Antiantrax serum, Antbotulinum serum, Antidiphtheia serum, Antigas-gangren serum, Antitetanus serum

Ваксини: BCG ®, Cervarix®, Dentavax®, Diftetkok®, Rabipur®, Respivax®, Twinrix®, Vaxigrip®

❺ **Синтетични имуностимуланти:** Arginine aspartate (Sargenor®), Dipyridamole (оспорва се), Inosine, Levamisole (оспорва се от много онкотерапевти)

❻ **Фитостимуланти** (ХД)**:** Dr. Theiss Echinacea Forte® (Succus Herbae Echinacae), Esberitox N® (*гликопротеини*, извлечени главно от Radix Echinaceae; симулират фагоцитозата), Imunobor® (биофлавоноиден фитопродукт), Immunocomplex® (Extractum Echinaceae/Propolis/Extractum Ginkgo bilobae/витамин С), Extractum Eleutherococci fluidum®, екстракт Aloe vera, Шлемник байкалски® (съдржа биофлавоноиди) и др.

❼ **Биостимуланти** (ХД с общо тонизиращо действие): Apitonin® (лиофилизирано пчелно млечице) и др.

II. Имуносупресори

❶ Селективни имуносупресори

- *IL-2 инхибитори:* Belimumab (при еритематоден лупус), Vedolimumab (при улцерозен колит, болест на Крон)
- *Моноклонални антитела при псориазис:* Efalizumab (представлява IgG_{1kappa}, показан при psoriasis placta)
- *Рецепторни антагонисти на TNFα* (при ревматоиден артрит): Adalimumab (Модулира биологичните ефекти, предизвикани и регулирани от TNF-α, вкл. промените в нивата на адхезионните молекули, които са отговорни за миграцията на левкоцитите), Anakinra (IL-1 рецепторен антагонист), Etanercept, Infliximab
- *Микотични декапептиди*: Ciclosporine (при органна трансплантация). Представлява *декапептид*, изолиран от гъбична култура.
- *Инхибитори на пиримидиновия синтез:* Leflunomide (при ревматоиден артрит). Лефлуномид инхибира дихидрооротат дехидрогеназата, участваща в пиримидиновияа синтез. Проявява антипролиферативен и антиексудативен ефект.
- *Инхибитори на пуриновия синтез*: Mycophenolate mofetile (Инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата, отговорна за биосинтеза на пурини. Този ензим е в много по-голямо количество в Т- и В-лимфоцитите. Показан е за профилактика на остро отхвърляне на трансплантанта при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб).
- *Макроциклични лактони* (при органна трансплантация): Pimecrolimus, *Sirolimus* (макроцикличен лактон, изолиран от *почвени бактерии от Великденските острови,* потискащ активирането и пролиферацията на Т-лимфоцитите), Tacrolimus
- *Имуноглобулини*: Anti-D [Rh_0] human immunoglobulin, Antithymocyte rabbit immunoglobulin, Vipera venum antitoxin®

❷ Неселективни имуносупресори

Глюкокортикоиди: Betamethasone, Dexamethasone, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Prednisolone

Противотуморни лекарства: Azathioprine, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Mercaptopurine, Methotrexate

Аминохинолини: Chloroquine (при ревматоиден артрит)

Алергенни екстракти за десенсибилизация: Alustal®, Pangramin Slit®, Staloral®

Модул IV. ПРИНЦИПИ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА ТОКСИКОЛОГИЯ

77. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

(1) Класификация на НЛР: A, B, C, D, E, F

A (Augmented), **B** (Bizarre), **C** (Chronic use), **D** (Delayed), **E** (Ending of use), **F** (Failure – unwanted drug interactions)

(2) Странични ефекти на лекарствата

а) Странични ефекти, свързани с особености във фармакодинамиката: отслабване на вниманието и условно-рефлекторната дейност, нарушения на съня, ортостатизъм, ксеростомия, зрителни смущения, тахифилаксия, нарушения във водно-електролитния баланс, фармакогенен паркинсонизъм, бронхоспазъм, улцерогенна активност, смущения в половата функция, феномен на отнемане и др.

б) Странични ефекти, свързани с особености във фармакокинетиката: кумулация, изместване от серумните протеини, ензимна индукция, ензимно инхибиране, нарушена чернодробна и/или бъбречна функция

в) Странични ефекти,свързани с променена реактивност на организма: алергия, генетични отклонения

(3) Мутагенен и канцерогенен ефект на някои лекарства

(4) Развитие на резистентност, дисбиоза и хиповитаминози при терапия с противомикробни лекарства и на резистентост към цитостатици

(5) Допингови препарати – стероидни и нестероидни (аминокиселини, протеини и др.), предлагани като хранителни добавки (ХД) и възможни НЛР. Наркотични вещества (амфетамини), бета-2-адреномиметици, бета-блокери, диуретици, мелодний. Отговорност на спортния лекар. WADA

(6) Лекарства и шофиране

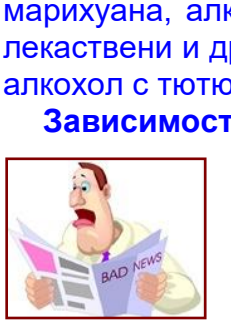
(7) Фармакогенна органна токсичност: нефротоксичност, хепатотоксичност, хематотоксичност, ототоксичност, офталмотоксичност, невротоксичност



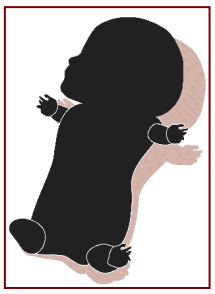


(8) Злоупотреба с лекарствени и други средства. *Основни типове зависимост*: морфинов, барбитуров, бензодиазепинов, амфетаминов, кокаинов, лизергамиден (към LSD_{25}); зависимост към хашиш и марихуана, алкохол (алкохолизъм), тютюн (табакизъм); зависимост към лекаствени и други смеси (фенобарбитал с амфетамин, хероин с кокаин, алкохол с тютюн; екстази и др.).

Зависимости на модерния човек: пристрастяване към компютри (компютърна мания – obsession with computers) и/или интернет (*on line зависимост*), телевизионна мания, телефономания, радиомания, фотомания, артмания, политмания, хазартомания, военна мания, зоомания, фитенс-мания, танорексия (пристрастяване към придобиване на тен, респ. загар), пристрастяване към естетична хирургия (синдром на дисморфичното тяло), пристрастяване към избелване на зъбите, ониомания или шопингмания (компулсивно необмислено пазаруване), *работохолизъм* (на японски *Karoshi,* смърт от претоварване с работа), любовна и/или сексуална мания, лидеромания, клептомания, хомеопатомания (мания към лечение само с хомеопатични препарати), фитомания (мания към лечение само с фитопродукти), религиозна мания, зодиакална мания, таромания, магомания, зависимост към храна и др.







(9) Увреждане на плода от лекарствени и други средства (ембрио- и фетотоксичност). Талидомидова *ф о к о м е л и я*.

Рискови категории за бременност: **PRC:** A, B, C, D, X

Рискови категории за лактация (кърмене): **LRC:** L1, L2, L3, L4, L5.

Рискова категория за бременност	Рискова категория за лактация
A: контролирани изследвания изключват напълно тератогенен риск (фолиева киселина)	**L1:** напълно безопасно лекарство (парацетамол, епинефрин,

	ибупрофен)
B: няма доказателства за тератогенност при хора и животни (лоратадин, лидокаин, пеницилини, метилдопа)	**L2:** безопасно лекарство (омепразол, ранитидин)
C: доказана е тератогенност само при опитни животни (амикацин, бизопролол, метилпреднизолон, метопролол)	**L3:** умерено безопасно лекарство (акарбоза, аспирин)
D: доказана е тератогенност при животни и хора (диазепам, литиев карбонат, тетрациклини, фенитоин, ACE инхибитори)	**L4:** рисково лекарство (дизепам, литиев карбонат)
X: лекарството е абсолютно противопоказано (естрогени, динопрост, статини, витамин А в много високи дози)	**L5:** лекарството е абсолютно противопоказано (ACE инхибитори)

78. АНТИДОТИ

❶ Антидоти, действащи на токсодинамично ниво

Конкурентни антагонисти на морфина: пълни (Naloxone, Naltrexone) и непълни (Nalorphine)

Конкурентни антагонисти на бензодиазепините: Flumazenil (Anexate®)

Непреки конкурентни антагонисти на недеполяризиращите нервно-мускулни блокери: Aminopyridine (Pymadin®), Galantamine, Neostigmine

Конкурентни антагонисти на метотрексата: L-Asparaginase, Calcium Folinate (Leucovorin®)

Антагонисти на хепарина: Protamini sulfas (Protamine sulfate)

Антагонисти на кумариновите антикоагуланти: Phytomenadione

Реактиватори на холинестеразата: Obidoxim

Аналептици (с ограничено значение): Coffeinum-Natrio benzoicum, Pentetrazole

Други антидоти: Atropine, Pilocarpine

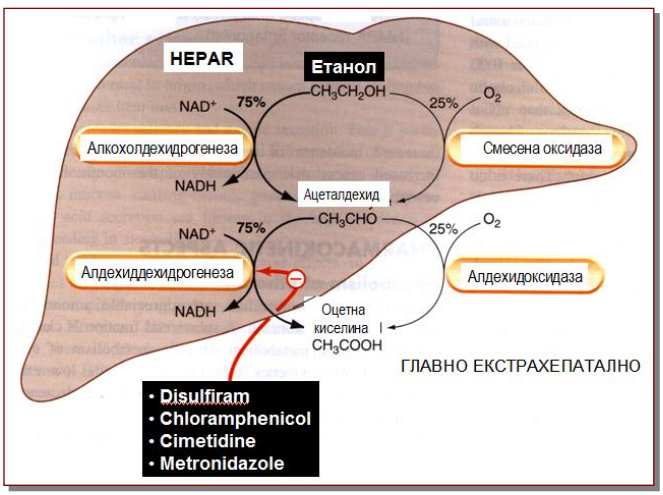
❷ Средства, действащи на токсокинетично ниво

Адсорбиращи средства: Carbo medicinalis®

Средства, повлияващи окислителните и/или редукционните процеси: Methyltionin (Methylenum coeruleum), Potassium permanganate (Kalii permanganas)

Хелатори (комплексообразуватели): Dimercaprol, EDTA-Calcium Dinatrium®, Penicillamine, Deferasirox (Exjade®), Deferoxamine

Метхемоглобинообразуващи средства (нитрити): Sodium nitrite (Natrium nitrosum®)



Радиопротектори: Cystamine, Mercapatamine (Lambratene®)

Средства, повлияващи метаболизма на отровите: Disulfiram, Ethanol, Fomepizole (алкохолдехидрогеназен инхибитор, показан при остра интоксикация с етанол, етиленгликол и пропиленгликол), Sodium

thiosulfate (Natrium hyposulfurosum)

Средства, засилващи уринната екскреция на отровите: Furosemide, Acidum ascorbinicum (подкисилява урината), Natrii hydrogencarbonas (алкализира урината), електролитни и други инфузионни разтвори

❸ **Други методи за лечение на острите отравяния:** Хемодиализа, обемнно кръвопреливане

❹ **Антитоксични серуми:** Antianthrax serum®, Antidiphtheria serum®, Botulinum antitoxin®, Gas-gangrene antiserum®, Tetanus antitoxin®, Vipera venum antitoxin®

❺ **Терапевтично поведение при анафилактичен шок**



79. ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИТЕ ОТРАВЯНИЯ

(1) Основни спешни мероприятия при пациенти с остро отравяне

- Поддържане на дишането
- Поддържане на хемодинамиката
- Лекарствен “коматозен коктейл” (coma cocktail) – thiamine 100 mg i.m./ i.v., 50% глюкоза 50–100 ml i.v., naloxone 0,2–0,4 mg i.v.
- Профилактика на хипостатична пневмония

(2) Органопротекция

- Церебропротекция – кислород, инфузия на глюкоза, ноотропи (пироксикам)
- Пулмопротекция – секретолитици, бронходилататори, ГКС, антибиотици
- Кардиопротекция – витамини от група В, кардиотоници, антиаритмици
- Хепатопротекция – силибинин, трансметил (адеметионин), есенциале форте N
- Нефропротекция – инфузионна терапия за подбряване на диурезата, диуретици

(3) Детоксична депурация на ниво входна врата (СЧТ, дихателни пътища, кожа и лигавици)

Предизвикване на повръщане

- Механично дразнене с шпатула или лъжица на увулата, фаринкса или мекото небце
- Apomorphine – amp. 1% 1 ml s.c.

Стомашен лаваж (промивка на стомаха)
(Пациентите в безсъзнание предварително се интубират и след това се сондират за стомашна промивка.)

- Механично се премахва отровата посредством сонда с подходящ за възрастта диаметър. След аспирация през сондата се извършва промиване на стомаха с 50–100 ml физиологичен разтвор при деца и с 250 ml физиологичен разтвор при възрастни.
- Извършва се при условие, че не са изминали > 5 h от приема отровата.
- Ефективна е, когато е направена до 1 h след отравянето (в този случай е възможно да се елиминира до 40% от отровата).

Стомашна промивка с активиран въглен (адбсорбираща повърхност на 1 g – 1000 до 2000 m^2)

- Частиците на медицинския въглен са пронизани от множество пори, където попадат молекулите на отровата или лекарството.
- За постигане на максимален ефект съотношението активиран въглен – отрова трябва да бъде 10:1.
- При условие, че стомашната промивка е проведена до 1 h след отравянето, активираният въглен свързва до 50% от отровата (но след 5–6 h е възможна десорбция!!!). За стомашна промивка се използва водна суспения на активиран въглен (1–2 g/kg)
- При предозиране на лекарства във форми със забавено освобождаване или на лекарства с ентерохепатален кръговрат се провеждат повторни промивки с активиран въглен в доза 1 g/kg през 2–3 h.

Активираният въглен е ефективен при отравяне със:

- Антихистамини, Арсен, Аспирин, Атропин, Барбитурати, Дигоксин, Морфин, Парацетамол, Трициклични антидепресанти, Фенитоин, Фенотиазинови невролептици, Хинидин, Хинин

Токсични вещества и лекарства, които не се адсорбират от активиран въглен

- Етанол и други алкохоли, Етиленгликол (антифриз), Цианиди, Малки йони (литий, калий), Тежки метали (олово, желязо), Киселини и основи, Флуориди, DDT (Dichloro Diphenyl Trichlorethane)

Осмотични лаксативи

- При отравяне с препарати, съдържащи бавно освобождаващи се лекарства.
- Най-често се използват 70% разтвор на сорбитол в доза 1–2 ml/kg или 10% магнезиев сулфат в доза 2–3 ml/kg, приет през устата или влят през сондата.
- При деца < 12 г. не се препоръчва прилагане на очистителни.
- Иригация на целия чревен тракт (очистителна клизма)

- Извършва се с полиетиленгликол, електролитен разтвор или калиев хлорид (при възрастни в обем 1–2 литра).
- При отравяния с вещества, които се елиминират през чревната лигавица (морфин, трициклични антидепресанти, фалоидин) ефективността на активния въглен е ниска.

(4) Детоксична депурация на ниво хуморална среда

Форсирана диуреза

- Форсираната диуреза е основен метод на елиминиране на отровата или лекарствата, екскрериращи се с урината.
- Извършва се посредством въвеждане на инфузионни разтвори (водно-електролитни, аминокиселинни, монозахаридни) в 10–20% хипертоничен разтвор на глюкоза.
- За 24 h се въвеждат 3,5–12 L като 1/3 до 2/3 се инфузират в първите 4–6 h.

Диуреза с изменение на pH на урината – подкиселяване на урината

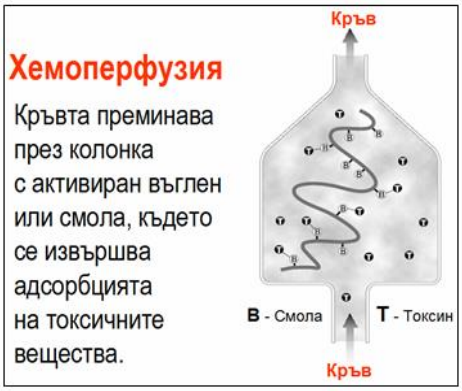
- Цел на лечението е достигане на pH на урината 5,5-6,5.
- Постига се чрез въвеждането на Ammonium chloride в доза 75 mg/kg/24 h, разделена на 4 до 6 орални приема.
- Провежда се предимно при отравяне с фенциклидин*, хинин, стрихнин, алкалоиди.

Хемодиализа

Хемодиализата е основен екстракорпорален метод за очистване на кръвта от токсични ксенобиотици. Лекарствата преминават по концентрационния градиент в диализната течност (диализен буфер) през диализна мембрана. Хемодиализата е ефективен метод на лечение при отравяне с лекарства, които имат:

- ниска молекулна маса (< 500 D)
- добра разтворимост във вода
- СПП (свързване с плазмените протеини) ≥ 70–80%
- малък обем на разпределение (Vd < 1 L/kg) напр. Аспирин.





Хемоперфузия

- Кръвта преминава през колонка с активиран въглен или смола, където се извършва адсорбцията на токсичните вещества.

Токсични вещества, подходящи за отстраняване с хемодиализа или хемоперфузия:

- Ethylene glycol, Methanol, Lithium, Phenobarbital, Theophylline, салицилати (Acetylsalicylic acid)

При интоксикация с лекарства с голям Vd като пропранолол (≈ 300 L), трициклични антидепресанти (≈ 200 L), амиодарон (66 L/kg), хлорохин (1300 L) хемодиализата е неефективен метод за депурация.

Модул V. ПРИЛОЖЕНИЯ

ИМУНИЗАЦИОНЕН КАЛЕНДАР НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ* (в сила от 01.04.2010 г.)

Възраст	Имунизация	Ваксина	Доза
Първите 24 h след раждането	Имунизация против хепатит тип в (I прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина **Engerix**	0,5 ml i. m.
От 48-ия час след раждането	Имунизация против туберкулоза	**BCG vaccine**	0,1 ml *Вътре-кожно*
Един месец	Имунизация против хепатит тип В (II прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина **Engerix**	0,5 ml i. m.
Два месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (I прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В **Pentaxim**	0,5 ml i. m.
Два месеца	Имунизация ротив Стрептококкус пневмоние (I прием)	Конюгирана пневмококова ваксина **Synflorix**	0,5 ml i. m.
Три месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (II прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В **Pentaxim**	0,5 ml i. m.
Три месеца	Имунизация против Стрептококкус пневмоние (II прием)	Конюгирана пневмококова ваксина **Synflorix**	0,5 ml i. m.
Четири месеца	Имунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (III прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип В **Pentaxim**	0,5 ml i. m.
Четири месеца	Имунизация против Стрептококкус пневмоние (III прием)	Конюгирана пневмококова ваксина **Synflorix**	0,5 ml i. m.
Шест месеца	Имунизация против хепатит тип В (III прием)	Рекомбинантна хепатит В ваксина **Engerix**	0,5 ml i. m.
Седем месеца	Проверка за белег след БЦЖ имунизацията. На децата без белег се прави проба Манту (5 TU PPD) и отрицателните се имунизират.	**BCG vaccine**	0,1 ml *Вътре-кожно*
12-месеца (не по-рано от 6 мес. след 3-ия прием)	Първа реимунизация против Стрептококкус пневмоние (IV прием)	Конюгирана пневмококова ваксина **Synflorix**	0,5 ml i. m.
Тринадесет месеца	Имунизация против морбили,	Триваксина морбили-паротит-рубеола **Priorix**	0,5 ml s. c.

	паротит и рубеола		или i. m.
Шестна-десет месеца (1 година и 4 месеца)	Първа реимунизация против дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит и хемофилус инфлуенце (IV прием)	Комбинирана петкомпонентна ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш с ацелуларна компонента, инактивирана полиомиелитна ваксина, конюгирана ваксина срещу хемофилус инфлуенце тип B **Pentaxim**	0,5 ml i. m.
Шест години	Реимунизация против дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит	Комбинирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш и полиомиелит **Tetraxim**	0,5 ml i. m.
Седем години	Реимунизация против тубер-кулоза (след отрицателна проба Манту)	**BCG vaccine**	0,1 ml *Вътре-кожно*
Единадесет години	Реимунизация против тубер-кулоза (след отрицателна проба Манту)	**BCG vaccine**	0,1 ml *Вътре-кожно*
Дванадесет години	Реимунизация против морбили, паротит и рубеола	Триваксина морбили-паротит-рубеола **Priorix**	0,5 ml s. c. или i. m.
Дванадесет години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	**Tetadif**	0,5 ml i. m.
Седемнадес ет години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	**Tetadif**	0,5 ml i. m.
Седемна-десет години	Реимунизация против тубер-кулоза (след отрицателна проба Манту)	**BCG vaccine**	0,1 ml *Вътре-кожно*
От 25-ата година през 10 г.	Реимунизация против тетанус и дифтерия	**Tetadif**	0,5 ml i. m.

***** От Ноември 2012 г. е въведена незадължителна безплатна ваксинация против HPV с Cervarix или Silgard по избор на родителите.

ОСНОВНА ЛИТЕРАТУРА

1. Бояджиева, Н., Ив, Ламбев, Ж. Бочева и съавт. *Лекарства, бременност и кърмене*. Под ред. на Н. Бояджиева и Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО", София, 2006.
2. Крушков, Ив., Ив. Ламбев, С. Крушкова. *Фармакология (учебник за медицинските колежи) − шесто основно преработено издание*. Медицинско издателство „АРСО", София, 2006.
3. Крушков, Ив., М. Караиванова, Ив. Ламбев, М. Марков. *Фармакология и токсикология* (*учебник за помощник-фармацевти*). Под ред. на Ив. Крушков, Издателство "Медицина и физкултура", София, 2006.
4. Крушков, Ив., Ив. Ламбев. *Фармакотерапевтичен справочник*. VI допълнено издание. Медицинско издателство „АРСО", София, 2007.
5. Ламбев, Ив. *Лекарствени препарати* (справочник за лекари, фармацевти и зъболекари). II основно преработено и допълнено издание. Медицина и физкултура, София, 2008.
6. Ламбев, Ив. и съавт. *Джобен фармакотерапевтичен справочник*. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО", София, 2015.
7. Ламбев, Ив. *Selecta medicamentorum* (справочник за лекари, фармацевти и зъболекари). Сдружение "ПНР" − София, София, 2015.
8. Ламбев, Ив. и съавт. *Фармакотерапевтичен справочник*. VII основно преработено и допълнено издание. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО", София, 2010.
9. Ламбев, Ив. и съват. *Принципи на медицинската фармакология – II допълнено издание*. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицина и физкултура. София, 2010.
10. Ламбев, Ив., Н. Бояджиева (ред.). *Фармакология – II актуализирано издание.* Медицинско издателство "АРСО", София, 2010.
11. Марчев, С. *Кардиология – пътят към диагнозата*. Изд. „Лакс Бук". Пловдив, 2012.
12. Николов, Р., Ив. Ламбев. *Фармакология (учебник за медицинските колежи)*. Медицинско издателство „АРСО", София, 2018.

13. Петков, В. Д. и сътр. *Съвременна фитотерапия*. Под ред. на чл. кор. проф. В. Петков. Медицина и физкултура, София, 1982.
14. Радев, Р. *Хомеопатията – допълнителен метод в комплексната фармакотерапия*. В кн.: *Фармакотерапевтичен справочник*. VII основно преработено и допълнено издание. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско издателство „АРСО", София, 2010, 866–881.
15. Радева, Е, Р. Василева. Остри периодонтити – клиника, диагностика и насоки на лечение. Изд. „Линц". С, 2013.
16. Сурчева, Сл. (ред). *Фармакология и фармакотерапия за ерготерапевти*. Медицинско издателство „АРСО". София, 2013.
17. Bennett PN, Brown MJ. *Clinical pharmacology*. 10th Edition. Churchill Livingstone, London, 2008.
18. Bope ET, Kellerman RD. *Conn's Current Therapy*. Sunders. An Imprint Elsevier Inc. Philadelphia, 2014.
19. Fauci K, Longo H, and Loscalzo J. (Editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. McGraw-Hill Education, New York, 2015.
20. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. Eds. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann). 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
21. Katzung BG (Editor). *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Edition. The MaGraw-Hill Companies, Inc. (Lange Medical Books), New York, 2012.
22. Pharmacology Lippincott's Illustrated Reviews. Mycek, M. J., R. A. Harvey, and P. C. Champe (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2015.
23. Rang, HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 7th Edition. Chirchill Livingstone, London, 2011.
24. Sharma HL, Sharma KK. *Principles of Pharmacology*. 1st Edition. Paras Medical Publisher. New Delhi, 2007.
25. Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 7st Edition. Jaypee Brothers. New Delhi, 2013.
26. Whalen K Finkel R, Panavelil TA (Editors). Lippincott Illustrated Reviers: Pharmacology. 6th Edition. Walters Kluwer. New York, 2015.
27. http://www.medpharm-sofia-eu (специализиран медицински сайт, съдържащ > 850 файла и > 450 линка, вкл. към сайтове с лекарствени продукти, международната класификация на болестите и др.).

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Иван Ламбев, дм **ул. "Здраве" № 2** **Катедра по фармакология** **Медицински факултет, МУ** **гр. СОФИЯ – 1431**	**Сл. телефон:** 02/ 917 2558 **Сл. телефон:** 02/ 952 0539 **Моб. тел.:** 0898/ 219 384 **E-mail:** itlambev@mail.bg **E-mail:** lambev1943@gmail.com